MEDICINA INTERNĂ

Vol. I

ediția a II-a

BOLILE aparatului respirator
reumatice

Sub redacția prof. dr. L. GHERASIM



EDITURA MEDICALĂ
București, 2003

Coperta de: **ADRIAN CONSTANTINESCU**

ISBN **973-39-0254-3**

Redactor de carte: **LILIANA PETRESCU**
Tehnoredactor: **PRIMAVERA PANAIT**
Secretar de redacţie: **MARIA-ELENA NEAMŢ**

Bun de tipar: 15-03-2000.
Format: 16 / 70 × 100.
Hârtie scris: IA 70 × 100 / 60 g / m².
Coli de tipar: 54,5.

Tehnoredactare computerizată realizată de:
FLORINA ALEXE

COLECTIVUL DE AUTORI

1. Dr. **I. ANCUŢA** — Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
2. Dr. **ANDRA BĂLĂNESCU** — Şef lucrări, Spitalul „Sf. Maria" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
3. Conf. dr. **OV. BERCEA** — U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
4. Dr. **M. BOJINCĂ** — Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
5. Dr. **CLAUDIA CIOFU** — Preparator universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
6. Prof. dr. **E. CORLAN** — Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
7. Prof. dr. **L. GHERASIM** — U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
8. Dr. **P. IGNAT** — Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
9. Conf. dr. **RUXANDRA IONESCU** — Clinica Medicală, Spitalul „Sf. Maria" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti
10. Dr. **B. JANTEŞ** — Medic primar, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti
11. Dr. **L. MACOVEI** — Asistent cercetare, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti

12. Dr. **CTIN. MARINCA** — Şef lucrări, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

13. Dr. **A. MARTIN** — Asistent universitar, Clinica Medicală Spitalul „Dr. I. Cantacuzino" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

14. Conf. dr. **FL. MIHĂLŢAN** — Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

15. Dr. **MIHAELA MILICESCU** — Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

16. Dr. ANCA MOISE — U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

17. Prof. dr. **T. NICULESCU** — U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

18. Dr. **POMPILIA OANCEA** — Medic primar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti

19. Prof. dr. **E. D. POPESCU** — Clinica Medicală, Spitalul „Sf. Maria" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

20. Conf. dr. **DENISA PREDEŢEANU** — Clinica Medicală, Spitalul „Sf. Maria" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

21. Dr. **C. ROHAN** — Medic primar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti

22. Dr. **MARIANA SASU** — Medic primar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti

23. Prof. dr. **P. STOICESCU** — Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta" – U.M.F. „Carol Davila", Bucureşti

24. Dr. **FULVIA ŞTEFĂNESCU** — Asistent cercetare, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino", Bucureşti

25. Prof. dr. **ŞT. ŞUŢEANU** — Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino“ – U.M.F. „Carol Davila“, Bucureşti

26. Dr. **GABRIELA UDREA** — Asistent universitar, Clinica Medicală, Spitalul „Dr. I. Cantacuzino“ – U.M.F. „Carol Davila“, Bucureşti

27. Dr. **ANA-MARIA VLĂDĂREANU** — Şef lucrări, Clinica de Hematologie, Spitalul „Colţea“ – U.M.F. „Carol Davila“, Bucureşti.

CUPRINS

Partea I

BOLILE APARATULUI RESPIRATOR

Capitolul I
TRAHEOBRONŞITA ACUTĂ – I. Matei 17

Capitolul II
BRONŞITA CRONICĂ. EMFIZEMUL PULMONAR. BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ – I. Matei 23

Capitolul III
PNEUMONIILE – L. Gherasim 47

Capitolul IV
SUPURAŢIILE PULMONARE – O. Bercea 119

Capitolul V
BRONŞIECTAZIILE – O. Bercea, E. Corlan 135

Capitolul VI
ARTMUL BRONŞIC – L. Gherasim, Roxana Darabont 149

Capitolul VII
ALVEOLITELE ALERGICE EXTRINSECI – L. Gherasim 211

Capitolul VIII
EOZINOFILIA PULMONARĂ – L. Gherasim 219

Capitolul IX
PNEUMOPATII INTERSTIŢIALE DIFUZE FIBROZANTE – O. Bercea, L. Gherasim 225

Capitolul X
SINDROAME PULMONARE ASEMĂNĂTOARE PNEUMOPATIILOR INTERSTIŢIALE FIBROZANTE – C. Marica 257

Capitolul XI
PNEUMOCONIOZELE – T. Niculescu 273

Capitolul XII
SARCOIDOZA – I.P. Stoicescu 303

Capitolul XIII
MANIFESTĂRILE PULMONARE ÎN COLAGENOZE ȘI VASCULITE – L. Gherasim, Ana-Maria Vlădăreanu 321

Capitolul XIV
SINDROAMELE DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ – L. Gherasim 339

Capitolul XV
TUBERCULOZA – E. Corlan 349

Capitolul XVI
TUMORILE BRONHOPULMONARE – L. Gherasim 433

Capitolul XVII
PLEUREZIILE NETUBERCULOASE – L. Gherasim, Ana-Maria Vlădăreanu 479

Capitolul XVIII
PLEUREZIA TUBERCULOASĂ – I.P. Stoicescu 503

Capitolul XIX
PNEUMOTORAXUL – O. Bercea, E. Corlan 515

Capitolul XX
EMPIEMELE PLEURALE – I.P. Stoicescu 533

Capitolul XXI
SINDROMUL MEDIASTINAL – O. Bercea 545

Capitolul XXII
INSUFICIENȚA RESPIRATORIE – I. Matei, L. Gherasim 563

Capitolul XXIII
SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN – Fl. Mihălțan 599

PARTEA A II-A

BOLILE REUMATICE

Capitolul XXIV
POLIARTRITA REUMATOIDĂ – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predețeanu 619

Capitolul XXV
SPONDILARTRITELE SERONEGATIVE – Șt. Șuțeanu, Pompilia Oancea, Gabriela Udrea 633

Capitolul XXVI
ARTRITELE INFECȚIOASE – Șt. Șuțeanu, Anca Moise, Ioana Ancuța 669

Capitolul XXVII
LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC – Șt. Șuțeanu, Mihaela Milicescu, L. Macovei, P. Ignat 681

Capitolul XXVIII
SCLERODERMIA – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predețeanu 707

Capitolul XXIX
POLIMIOZITA. DERMATOMIOZITA – Eugen D. Popescu, Denisa Predeţeanu, Ruxandra Ionescu 719

Capitolul XXX
BOALA MIXTĂ A ŢESUTULUI CONJUNCTIV – Şt. Şuţeanu, P. Ignat, M. Bojincă, Mariana Sasu 729

Capitolul XXXI
SINDROMUL SJÖGREN – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predeţeanu 737

Capitolul XXXII
VASCULITE – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predeţeanu 743

Capitolul XXXIII
POLIMIALGIA REUMATICĂ (PSEUDOPOLIARTRITA RIZOMELICĂ) – Şt. Şuţeanu, Pompilia Oancea, A. Martin 759

Capitolul XXXIV
ARTRITE INDUSE DE MICROCRISTALE – Eugen D. Popescu, Denisa Predeţeanu, Ruxandra Ionescu 765

Capitolul XXXV
BOALA ARTROZICĂ – Eugen D. Popescu, Denisa Predeţeanu, Ruxandra Ionescu, Andra Bălănescu 783

Capitolul XXXVI
OSTEOPOROZA – Eugen D. Popescu, Ruxandra Ionescu, Denisa Predeţeanu 797

Capitolul XXXVII
BOALA PAGET A OSULUI – Eugen D. Popescu, Denisa Predeţeanu, Ruxandra Ionescu 809

Capitolul XXXVIII
NEVRALGIA SCIATICĂ – Şt. Şuţeanu, Anca Moise, C. Rohan 819

Capitolul XXXIX
REUMATISMUL ABARTICULAR – Şt. Şuţeanu, Anca Moise, Fulvia Ştefănescu, Claudia Ciofu 829

Capitolul XL
ALGONEURODISTROFIILE – Şt. Şuţeanu, Pompilia Oancea, B.M. Janteş 841

Index 847

PREFAȚĂ

Orice carte medicală, după o viață de câțiva ani, își pierde o parte din noțiuni și concepte, deoarece datele științifice noi și gândirea medicală impun o dinamică a schimbării. Este și cazul volumului I al „Medicinei interne" sub redacția subsemnatului, care, de la apariția sa în 1995 a fost bine primit de medici și studenți și a fost difuzat în peste 20000 de exemplare.

Cunoștințele științifice noi care s-au acumulat în ultimii 5 ani în domeniul atât de vast al medicinei interne, și nevoia de carte medicală mereu actualizată, ne-au stimulat pentru a pregăti cea de a II-a Ediție a acestui „Textbook", începând cu vol. I – „Bolile aparatului respirator" și „Bolile reumatice".

În volumul I al noii ediții, fiecare capitol de patologie a fost revizuit și îmbogățit prin date actuale, bine dovedite din punct de vedere științific. Problemele de terapeutică au căpătat o extensie mai mare. Modificări importante au survenit la unele capitole din Pneumologie: tuberculoza, pneumoniile, astmul bronșic, tumorile bronhopulmonare. Au fost adăugate capitole noi referitoare la pneumopatiile produse de medicamente, sindroamele de hemoragie alveolară, sindromul de apnee în somn.

Lista autorilor principali a rămas cea din Ediția II-a a volumului I, dar la o parte din capitole, în special în secțiunea de „Boli reumatice" s-au adăugat nume noi, de colaboratori tineri. Ovidiu Bercea care a fost un mare pneumolog, autor de numeroase capitole în actualul volum, a plecat dintre noi și nu și-a putut recizela materialul inițial; împreună cu Prof. dr. E. Corlan am încercat să actualizăm capitolele atât de clar și de admirabil redactate de Ovidiu Bercea.

„Medicina internă" a fost gândită inițial ca un manual de bază pentru studenții avansați și a fost planificat să apară în 3 volume. Pe măsură ce capitolele cărții au fost scrise, ne-am dat seama că ea se apropie, prin conținut, mai mult de un tratat decât de un manual și este mai folositoare pentru medici rezidenți și specialiști. Studenții din primii ani clinici au nevoie de cărți mai sintetice și mai simplificatoare și unele capitole din cele 3 volume, apărute până în prezent, au o extindere prea mare. Și actualul vol. I, revizuit, oferă informații și date, care depășesc nevoile didactice imediate ale studenților, dar care le oferă posibilitatea de a se informa și a ști mai mult decât o cer standardele comune. Dar pentru medicină, ca de altfel și pentru alte științe dinamice, informația și datele științifice nu sunt niciodată prea multe sau de prisos.

Ediţia a II-a „Medicinei interne" sperăm că va fi continuată cu vol. II („Boli cardiovasculare", „Boli metabolice"), după apariţia în acest an a ultimului volum (vol. IV) al ediţiei a II-a.

Mulţumiri autorilor şi colaboratorilor care au pregătit cu grijă cea de a II-a ediţie şi bineînţeles „Editurii Medicale" care s-a arătat interesată în apariţia „Medicinei Interne" revizuite şi actualizate.

Prof. dr. **L. GHERASIM**

PREFAȚĂ LA EDIȚIA I

Scrierea unui „Textbook" de Medicină Internă, în epoca actuală, constituie un act îndrăzneț, dacă nu utopic, întrucât această vastă specialitate s-a divizat în multiple specialități cu problematică clinică, tehnici de explorare și modalități terapeutice strict specifice. Procesul de diviziune nu s-a încheiat încă și este foarte probabil să nu se încheie în următorul deceniu. Deși procesul de fragmentare al Medicinei Interne a adus câștiguri imense de cunoaștere și experiență și, în final de rezolvare terapeutică, totuși procesul de unificare, de sinteză și de integrare a cunoștințelor, este tot atât de propriu minții omenești ca și cel de analiză. De aici tendința în multe școli de medicină, ca și în practica medicală, de a păstra Medicina Internă ca o unitate sau ca o specialitate de sinteză.

Lucrarea de față s-a născut astfel, ideea de a oferi studenților în Medicină, ca și tinerilor medici, o sinteză a cunoștințelor de bază ale Medicinei Interne. Ea dorește să fie mai mult decât un manual, dar mai puțin decât un tratat, concentrând în 3 volume, de întindere rezonabilă, principalele aspecte de patologie internă, pe care trebuie să le cunoască orice student și medic, care se angajează atât în practicarea medicinii, cât și în cercetarea clinică medicală. Cartea își propune, de asemenea, păstrând proporțiile, să fie o continuare a altor cărți de referință de Medicină Internă apărute de-a lungul timpului sub redacția acad. N. Gh. Lupu, acad. I. Bruckner, prof. R. Păun, care au reprezentat instrumente de mare valoare, în pregătirea a multiple generații de medici și studenți în ultimii 40 de ani.

„Medicina Internă" este concepută în mai multe secțiuni, dintre care primele două – „Bolile aparatului respirator" și „Bolile aparatului locomotor" – se găsesc reunite în primul volum. În vol. al II-lea, intenționăm să prezentăm „Bolile aparatului cardiovascular" și „Bolile sistemului hematopoetic", iar în ultimul volum celelalte secțiuni importante ale medicinei interne. Volumul al III-lea se va încheia cu o secțiune privind principalele probleme de „Terapie intensivă în Medicina Internă".

Fiecare capitol de patologie din lucrare are o structură clasică, obligatorie sub aspect didactic; conținutul fiecărui capitol tinde să reunească cunoștințe fundamentale, clinice și de explorare indispensabile medicinii moderne. Partea de terapeutică pentru fiecare boală am dorit să aibă o întindere suficient de mare, pentru a oferi cititorilor informații cât mai complete asupra acestui subcapitol extrem de dinamic. Variatele capitole din lucrare

nu au consemnate bibliografii, am preferat ca la sfârșitul fiecărei secțiuni să selectăm un număr extrem de limitat de titluri bibliografice esențiale, pe care cititorul le poate consulta pentru completarea cunoștințelor sau pentru găsirea unui alt unghi de prezentare a materialului. Cititorii pot găsi bibliografii ample în tratatele de medicină sau reviste medicale, dar fundamentele medicinii interne se învață, în primul rând, din manuale și monografii.

La redactarea diverselor capitole din vol. I au participat un număr relativ limitat de cadre didactice de predare, de mare valoare, care singure sau împreună cu colaboratori, au scris capitole de patologie pentru care au avut preferințe de prezentare. Pentru celelalte secțiuni ale lucrării, au răspuns solicitării noastre și alte cadre didactice de prestigiu din Universitatea de Medicină și Farmacie București, colaborarea Domniilor lor reprezentând chezășia valorii didactice și științifice a prezentei lucrări. Tuturor acestora le mulțumesc pentru efortul depus și pentru colaborare, pentru că orice carte reprezintă în esență, un act de responsabilitate pentru formarea și educarea științifică a studenților e și tinerilor medici.

Sperăm ca lucrarea de față să corespundă exigenței cititorilor – studenți și medici – care vor să se instruiască în domeniul atât de vast al medicinii interne. Un element al reușitei îl poate constitui nu numai conținutul și structura capitolelor, dar și durata de timp între redactarea și tipărirea materialului. Există toate premizele ca toate cele 3 volume să apară succesiv, până cel mai târziu în trim. IV. 1995, eforturile autorilor și Editurii Medicale concentrându-se pentru realizarea acestei lucrări.

Prof. dr. **L. Gherasim**
Șeful Clinicii Medicale III
Spitalul Universitar București
Universitatea de Medicină și Farmacie
București

PARTEA I

Bolile aparatului respirator

CAPITOLUL I

TRAHEOBRONŞITA ACUTĂ

Prof. Dr. I. MATEI

Frecvenţă	17	Diagnosticul diferenţial	20
Etiologie	17	Evoluţie. Complicaţii	20
Patogenie. Fiziopatologie	18	Tratament	21
Tablou clinic	18	Tratamentul etiologic	21
Explorările paraclinice	19	Tratamentul general şi simptomatic	22

Traheobronşita acută este o boală a căilor aeriene, care se caracterizează printr-un sindrom bronşitic acut, cu debut recent şi durată scurtă, de obicei neasociat cu modificări radiologice pulmonare.

Frecvenţa reală a bolii este greu de cunoscut, deoarece un mare număr de bolnavi nu consultă medicul sau sunt înregistraţi cu alte diagnostice (rinofaringită acută, laringită acută, viroze respiratorii etc.) care reflectă asocierea traheobronşitei acute cu alte sindroame de căi aeriene superioare de origine infecţioasă. Se apreciază totuşi că aproximativ 30-35% din consultaţiile ambulatorii sunt reprezentate de infecţii acute de căi aeriene, inclusiv de bolnavi cu traheobronşite acute.

ETIOLOGIE

Traheobronşita acută are 3 cauze: virală, bacteriană şi chimică.

Traheobronşita virală este cea mai frecventă. Boala poate apărea în orice lună a anului, dar cu vârfuri epidemice în funcţie de virusul incriminat. Virusurile gripale A şi B şi virusul respirator sinciţial dau frecvent traheobronşită acută în perioada noiembrie-februarie. O incidenţă asemănătoare au traheobronşitele produse de *Mycoplasma pneumoniae* şi clamidii. Mai rare sunt traheobronşitele produse de adenoviruşi şi de virusurile paragripale, rinoviruşi şi virusurile *Coxsackie* A şi B. Răspândirea de la o persoană la alta se face de obicei prin aerosoli (strănut şi tuse). Epidemiile de gripă şi adenoviroze se produc prin acest mecanism. Alteori răspândirea se produce prin contactul direct cu mâinile şi obiectele contaminate cu virus respirator sinciţial sau rinovirus.

Traheobronşite acute pot apărea şi în cursul unor infecţii virale sistemice cu virusul Epstein-Barr, virusul citomegalic, virusurile rujeolei şi varicelei. Tabelul I sintetizează epidemiologia traheobronşitei acute virale.

TABELUL I

Epidemiologia traheobronşitelor virale acute

Traheobronşite virale în valuri epidemice	*Traheobronşite virale endemice*	*Traheobronşite sporadice*
Virusul paragripal 1 (epidemii anuale) Virusul gripal A (epidemii şi pandemii) Virusul gripal B (epidemii la 5 ani) Virusul respirator sinciţial (epidemii anuale)	Virusul paragripal 2 Adenoviruşi Coronaviruşi Mixoviruşi Enteroviruşi	Virusul paragripal 3 Herpes simplex

Traheobronşitele acute bacteriene sunt produse de bacteriile care populează normal nazofaringele: pneumococi, streptococi aerobi şi anaerobi, corynebacterii, neisserii, anaerobi din familia *Bacteroides,* puţini bacili gramnegativi aerobi.

Numărul bacteriilor care colonizează normal traheea este foarte mic, iar sub carina traheală tractul respirator este practic steril. Traheobronşita bacteriană urmează de obicei unei infecţii acute de căi respiratorii superioare de etiologie virală şi se recunoaşte practic prin apariţia sputei mucopurulente.

Traheobronşita chimică se produce în urma expunerii incidentale sau profesionale la vapori de acizi, amoniac sau acetonă.

PATOGENIE. FIZIOPATOLOGIE

Agentul etiologic determină un proces inflamator, de intensitate variată, al peretelui traheo-bronşic, caracterizat prin denudarea epiteliului, edem al mucoasei şi hipersecreţie de mucus. Dacă edemul mucoasei afectează căile aeriene mici, mai ales în lobii inferiori, se pot produce atelectazii parcelare, tulburări ale raportului ventilaţie/perfuzie şi hipoxemie secundară cu dispnee. Denudarea epiteliului columnar ciliat are drept urmare alterarea transportului mucusului şi diminuarea secreţiei locale de IgA, făcând vulnerabile căile aeriene la suprainfecţia bacteriană. Expunerea terminaţiilor nervoase din submucoasă la aerul respirat determină tuse, bronhoconstricţie şi durere retrosternală prin impulsuri excesive aferente vagale.

TABLOU CLINIC

Sindromul bronşitic acut constă în tuse seacă sau expectoraţie mucoasă (bronşite virale) sau mucopurulentă (bronşite bacteriene) şi raluri difuze, care

se modifică cu respiraţia şi după tuse (ronhusuri în traheită, raluri bronşice ronflante şi sibilante în bronşita bronhiilor mari şi raluri sibilante fine şi/sau subcrepitante sau crepitante fine, uscate, localizate în prima parte a inspirului, în bronşita căilor aeriene mici).

Mai pot apărea subfebră şi durere substernală cu caracter de arsură, provocată de tuse şi de mişcările respiratorii ample. Dispneea şi cianoza apar mai rar, atunci când la sindromul bronşitic acut se asociază un sindrom obstructiv de căi aeriene superioare (crupul şi epiglotita acută) sau de căi aeriene intrapulmonare mari sau mici (bronşita acută astmatiformă sau bronşiolita acută).

La tabloul clinic comun se pot asocia diferite sindroame care reflectă localizarea inflamaţiei şi la nivelul căilor respiratorii superioare extratoracice. Aceste sindroame pot preceda cu puţin timp (1-3 zile) sau se pot suprapune cu semnele de bronşită acută. Astfel, rinita acută (obstrucţie nazală şi rinoree), faringo-amigdalita acută (dureri la deglutiţie, faringe roşu), laringita (răguşeală, tuse de obicei seacă) sau sinuzita acută (dureri sinuzale, secreţie nazală) pot face suferinţa clinică a unui bolnav cu traheobronşită acută mai complexă.

Crupul (sindromul obstructiv de căi aeriene extratoracice, secundar edemului exsudativ al laringelui) şi epiglotita acută sunt asocieri întâlnite mai frecvent la copii. Incidenţa crupului este de 15-47 cazuri la 1 000 copii/an, iar manifestările sale constau în stridor inspirator, răguşeală, tuse lătrătoare. Epiglotita acută apare mai rar peste vârsta de 5 ani, se datorează infecţiei zonei epiglotice cu *Haemophilus influenzae* şi realizează un sindrom obstructiv de căi respiratorii superioare, febril.

Sindromul obstructiv difuz de căi aeriene intrapulmonare asociat unei bronşite acute sau unei traheobronşite acute se caracterizează prin dispnee, expiraţie prelungită, raluri sibilante numeroase, semne de hiperinflaţie, tahipnee, febră.

Un tablou clinic special este cel de *bronşiolită acută,* boală acută a căilor aeriene mici, de obicei de origine virală (virusul sinciţial, virusul paragripal) sau produsă de clamidii şi mai rar de etiologie chimică (amoniac, bioxid de azot). Se caracterizează prin tuse uscată, iritativă, febră mare şi dispnee, adesea severă însoţită de cianoză. Tabloul clinic descris se datorează afectării difuze a căilor aeriene mici, cu interesarea insulară a alveolelor vecine (edem alveolar) şi şuntarea pulmonară a sângelui venos.

Explorările paraclinice sunt utile mai ales pentru diagnosticul unei boli asociate sau al unei complicaţii, decât pentru diagnosticul pozitiv al traheobronşitei acute.

Astfel, la un bolnav cu traheobronşită acută se pot indica următoarele explorări de laborator:

– *Examenul radiologic* pulmonar se efectuează mai ales la bolnavul febril. El este util pentru excluderea unei pneumonii interstiţiale asociate.

– *Examenul bacteriologic al sputei* este necesar dacă traheobronşita acută apare în cursul internării, dacă se suprapune pe o bronşită cronică sau se diagnostichează la un bolnav tarat, cu o boală cronică gravă.

– *Hemograma* nu aduce date diagnostice importante. Bolnavul poate avea leucocitoză cu neutrofilie.

– *Probele funcţionale respiratorii* (ventilatorii şi dozare de gaze sanguine) sunt indicate la bolnavii cu obstrucţie de căi aeriene sau la cei cu dispnee şi cianoză.

Diagnosticul etiologiei virale se face prin metode virusologice (izolarea virusului pe culturi de ţesuturi sau pe ou embrionat şi prin determinarea ADN-ului viral), serologice (creşterea titrului anticorpilor fixatori de complement în convalescenţă) şi prin vizualizarea antigenului viral în secreţiile respiratorii prin imunofluorescenţă (diagnosticul gripei). În cursul epidemiilor virale cu un virus cunoscut, diagnosticul etiologiei unei traheobronşite acute virale se poate pune cu o probabilitate de 70%, numai pe date epidemiologice.

Diagnosticul diferenţial se face cu pneumonii virale sau bacteriene atunci când febra este mare, starea generală este alterată sau se asociază durerea toracică. În aceste cazuri sindromul clinic de condensare şi examenul radiologic permit un diagnostic exact.

O situaţie clinică mai frecventă este pneumonia atipică produsă de *Mycoplasma pneumoniae* al cărei diagnostic poate fi întârziat datorită tabloului clinic de traheobronşită acută care maschează pneumonia.

Bronşitele acute care apar în cadrul unor boli infecţioase sistemice (rujeolă, varicele, mononucleoză infecţioasă) trebuie diagnosticate şi tratate în cadrul acestei boli.

Repetarea frecventă a bronşitei acute la acelaşi bolnav impune investigarea acestuia pentru descoperirea unei boli asociate, care are la rândul ei o terapie specifică şi un prognostic variabil. Astfel, la copii amigdalele hipertrofice, polipii nazali, sinuzita, deviaţia septului nazal şi deficienţele imunitare pot avea ca numitor comun clinic bronşite acute repetate. La adult şi vârstnic pot apărea bronşite acute iterative sau cu durată prelungită în bronhopneumopatia cronică obstructivă, sinuzita cronică a sinusurilor feţei, bronşiectazii şi alergii bronhopulmonare.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Durata traheobronşitelor acute necomplicate este scurtă, de 5-10 zile şi prognosticul este bun.

Complicaţiile sunt rare şi constau în bronhopneumonie sau adenopatie hilară care determină obstrucţie în teritoriul bronşitei lobare adiacente, cu episoade repetate infecţioase în acelaşi teritoriu.

O evoluţie severă este posibilă la bolnavii în vârstă, taraţi sau cu boală pulmonară obstructivă cronică, precum şi în traheobronşită herpetică sau în cazul asocierii cu bronşiolită acută sau crup. Bronşiolita acută are o evoluţie şi un prognostic mai bun la copil decât la adult sau omul în vârstă. Trebuie avută în vedere şi posibilitatea apariţiei la o parte din aceşti bolnavi, după vârsta de 40 ani, a unei bronhopneumopatii cronice obstructive.

La mulţi bolnavi după episodul bronşitic acut poate rămâne o hiperreactivitate bronşică difuză, care durează 4 săptămâni. Persistenţa acesteia după 2-3 luni de la vindecarea bronşitei acute sugerează o bronhopneumopatie cronică obstructivă sau un teren bronşitic astmatic.

TRATAMENT

Tratamentul traheobronşitei acute are trei componente: tratamentul etiologic, tratamentul simptomatic şi măsuri terapeutice generale şi profilaxia.

Tratamentul etiologic. Terapia antivirală se indică la bolnavii cu risc crescut: bolnavi taraţi sau cu BPOC, copii şi tineri cu fibroză chistică, deoarece se cunoaşte că la aceşti indivizi traheobronşita acută poate avea o evoluţie severă. Se poate folosi în acest scop chimioterapia (tabelul II).

TABELUL II

Terapia virală în traheobronşita acută

Virus	*Medicament*	*Doză*	*Cale de administrare*
Gripa A	Amantadină	200 mg/zi, 10 zile	per os
Gripa A şi B	Rimantidină	20 mg + 6,5 mg 5 zile	inhalaţii + inhalaţii nazale
Virus resp. sinciţial	Ribavirin	20 mg/ml soluţie la 12-18 ore	aerosoli
Herpes simplex	Aciclovir	8 mg/kilocorp la 8 ore 7-10 zile	Intravenos

Profilaxia se poate face la aceiaşi bolnavi, dacă se cunoaşte virusul care produce epidemia respectivă, administrându-se medicamentul potrivit (Amantadină sau Rimantidină pentru gripă) o perioadă variabilă, până ce virusul „părăseşte" comunitatea.

Un alt mijloc profilactic îl constituie vaccinarea antigripală la indivizii cu risc mare şi fără contraindicaţii.

Tratamentul antibacterian se face cu un antibiotic activ pe flora nazofaringiană obişnuită şi la care individul nu este alergic (penicilină, eritromicină, tetraciclină, Biseptol). Tratamentul durează 5-7 zile. La bolnavii cu BPOC care fac bronşită acută, tratamentul se începe odată cu primele semne de infecţie acută respiratorie şi constă de obicei în ampicilină sau amoxicilină, deoarece traheobronşitele acute la aceşti bolnavi sunt frecvent produse de *Haemophilus influenzae*. La bolnavii internaţi în spital, taraţi sau cu boli respiratorii cronice se pot lua în consideraţie pentru tratamentul antibiotic şi rezultatele examenului bacteriologic al sputei.

Sindromul obstructiv de căi aeriene intrapulmonare se tratează cu bronhodilatatoare (eufilină, salbutamol) sau hemisuccinat de hidrocortizon în cazurile severe.

Tratamentul general şi simptomatic. Aerul inspirat de bolnav va fi umezit şi se vor administra lichide multe (ceai, compot, apă). În paroxismele de tuse uscată se pot prescrie codeină şi dionină. În general, expectorantele şi fluidifiantele nu influenţează sindromul bronşitic, inclusiv iodura de potasiu (efecte toxice) sau glicerolgaiacolatul (scump). Se pot prescrie, când tusea este frecventă şi productivă, preparatele tipizate cum sunt: sirop expectorant, trecid – tablete sau soluţie sau bromhexin (Brofimen), tablete sau soluţie. Antihistaminicele sunt contraindicate deoarece cresc vâscozitatea expectoraţiei.

CAPITOLUL II

BRONŞITA CRONICĂ. EMFIZEMUL PULMONAR BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Prof. Dr. I. MATEI

Frecvenţă 23
Definire anatomo-clinică şi funcţională 24
Etiologie 26
Bronşita cronică 30
Tablou clinic 30
Explorări de laborator 31
Diagnosticul diferenţial 32
Emfizemul pulmonar 33
Tablou clinic 33
Explorări de laborator 33
Diagnosticul diferenţial 34
Bronhopneumopatia cronică obstructivă 35
Diagnostic pozitiv 35
Diagnosticul diferenţial al BPCO 36
Prognosticul bronşitei cronice, emfizemului şi BPCO 39
Tratamentul bronşitei cronice, emfizemului şi BPCO 40
Bibliografie selectivă 45

Bronşita cronică şi emfizemul pulmonar obstructiv sunt boli respiratorii frecvente, care produc o mortalitate mare şi impun o cheltuială socială importantă. Ele apar clinic izolate sau asociate, când realizează un tablou clinic complex numit bronhopneumopatie cronică obstructivă (BPCO) sau pneumopatie cronică obstructivă (COPD). Etiopatogenia lor este în parte cunoscută şi cuprinde multe cauze şi mecanisme comune.

Frecvenţa. Bronşita cronică (BC) afectează 10-25% din populaţia adultă (15-20% din bărbaţi şi 8-10% din femei). Este mai frecventă după vârsta de 40 ani, iar mortalitatea pe care o produce este maximă între 40-60%.

Emfizemul pulmonar (EP) afectează clinic cel puţin 5% din bărbaţii în vârstă peste 50 ani şi 15% din femeile adulte, dar frecvenţa sa anatomică este mult mai mare (65-70% din necropsii).

Prevalenţa BPCO a crescut cu 60% în ultimii 20 ani, iar mortalitatea cu 23% în ultimii 10 ani. Mortalitatea prin BPCO s-a dublat la fiecare 5 ani în ultimele două decade, devenind în SUA a 5-a cauză de deces. În 1984 se estima o mortalitate prin BPCO de 200/100 000 femei şi 450/100 000 bărbaţi.

După 10 ani din momentul punerii diagnosticului de BPCO mai trăiesc numai 50% din bolnavi.

DEFINIRE ANATOMO-CLINICĂ ȘI FUNCȚIONALĂ

Bronşita cronică este o boală a bronşiilor mari şi mici care se caracterizează clinic printr-un **sindrom bronşitic cronic**, cu o vechime de cel puţin 2-3 ani, ale cărui semne clinice (tusea şi sputa) sunt prezente cel puţin 3 luni pe an. Hipersecreţia de mucus în bronşii reprezintă un element definitoriu al bolii. Producţia crescută şi susţinută de mucus se datorează *alterării structurilor bronşice* care secretă mucusul: glandele submucoase şi celulele caliciforme. Aceste structuri se modifică aproape caracteristic în BC.

1. Stratul glandular submucos din bronşiile mari, cartilaginoase, creşte în grosime, datorită creşterii numărului şi dimensiunilor celulelor secretoare de mucus. Astfel, grosimea stratului glandular, măsurată de la bazala epiteliului mucoasei bronşice la stratul cartilaginos, depăşeşte 25% din grosimea totală a peretelui bronşic, atingând valori de 30-35% şi peste (indicele Reid).

2. Numărul celulelor caliciforme (*goblet cells*) creşte de-a lungul mucoasei bronşiilor mari, iar în bronşiole se produce practic o metaplazie caliciformă (normal, volumul total al celulelor caliciforme este mult mai mic decât volumul glandelor submucoase).

Prezenţa unei cantităţi excesive de mucus în căile aeriene se asociază în bronşita cronică cu inflamaţia căilor aeriene şi obstrucţia lor permanentă şi progresivă.

a) *Inflamarea cronică a căilor aeriene* (celule inflamatorii în mucoasă şi submucoasă, edem în peretele bronşic, hipertrofia stratului muscular, apoi fibroză peribronşică) este un fenomen cu efecte clinice vizibile în special la nivelul bronşiilor mari – care sunt principalele realizatoare ale sindromului bronşitic cronic (bronşita cronică simplă). Inflamaţia cronică favorizează infecţiile bronşice repetate (bronşita cronică recurent purulentă) şi, la o parte din bolnavi, bronhospasmul episodic (bronşita cronică astmatiformă).

În plus, inflamaţia căilor aeriene mici produce leziuni distructive la nivelul joncţiunilor alveolare cu bronşiolele şi emfizem centrolobular.

Celule inflamatorii şi produşi solubili ai inflamaţiei au fost evidenţiaţi în BC şi BPCO, în diferite surse biologice: spută, lavaj bronhoalveolar (BAL), sânge şi urină.

Principalele celule inflamatorii sunt neutrofilele (în spută şi BAL) şi macrofagele, limfocitele T în BAL. Celulele T sunt în diferite stadii de activare: acută (markerul acesteia este IL_2 R, receptorul IL_2) şi cronică (evidenţiată prin VLA-1, *very late activation antigen* 1). Prezenţa LTB_4 (leucotriena B_4) în cantitate crescută în spută şi creşterea exprimării pe endoteliul vascular al bronşiilor a $ELAM_1$ (*endothelial leucocyte adhesion molecule* -1) constituie căi patogenice ale „recrutării" celulelor inflamatorii în BC şi BPCO. În sputa din BC se găsesc proteaze (elastaze, colagenaze, catepsină) şi antiproteaze; în

BAL elastaze, complexe elastază + antielastază, precum şi lizozim, lactoferină, IgA, IgG şi albumină; în sânge se evidenţiază peptide plasmatice provenite din elastază, iar în urină, experimental, desmozină.

b) *Obstrucţia permanentă şi progresivă* a căilor aeriene mici, prin mucusul filant produs de celulele caliciforme şi prin inflamarea cronică a peretelui acestor căi, produce un sindrom obstructiv cronic progresiv şi puţin reversibil care este marca bronşitei cronice obstructive. Astfel, boala căilor aeriene mici contribuie la tabloul clinic al BC prin sindromul obstructiv cronic şi progresiv pe care-l generează.

Bronşita cronică a căilor aeriene mici, distale, evoluează mult timp subclinic, perioadă în care poate fi diagnosticată prin explorări funcţionale speciale; ea poartă denumirea caracteristică de „boală a căilor aeriene mici", fundamentată anatomic şi fiziopatologic de Hog în 1968. Sub această denumire ea nu este separată ca entitate clinică în medicina internă, ci este înglobată în noţiunea de bronşită cronică obstructivă. Nu trebuie confundată cu bronşiolita acută care este o boală acută a căilor aeriene mici, de etiologie infecţioasă sau chimică.

Afectarea căilor aeriene mici în cadrul bronşitelor cronice, se realizează progresiv, datorită persistenţei factorilor cauzali; ea devine clinic manifestă, de obicei după vârsta de 40 de ani sub forma unei dispnei progresive de efort şi repaus agravate în perioadele cu tuse şi expectoraţie.

Emfizemul pulmonar (EP) se caracterizează prin dilatarea permanentă şi anormală a căilor aeriene situate distal de bronşiola terminală. Privite cu lupa, spaţiile alveolare sunt cu mult peste dimensiunea normală (100-150 μ), atingând 2-3-4 mm sau depăşind aceste dimensiuni (2-5 cm). Modificările căilor aeriene astfel dilatate constau în distrugerea pereţilor alveolari, scăderea suprafeţei totale alveolare şi pierderea de capilare pulmonare. Iesutul interstiţial pulmonar nu este modificat, iar leziunile de bronşiolită pot să lipsească.

Distribuţia intrapulmonară a acestor leziuni este de 3 tipuri: a) Centrolobulară, dominantă în lobii superiori; b) Panacinară (panlobulară), dominantă în lobii inferiori; c) Paraseptală (perilobulară).

Efectele fiziopatologice ale leziunilor emfizematoase constau în:

1. reducerea capacităţii de transfer al gazelor prin membrana alveolo-capilară;

2. reducerea reculului elastic al plămânului;

3. creşterea colapsului căilor aeriene în expir cu obstrucţia, în principal, a căilor aeriene mici;

4. afectarea structurală a zonelor de unire dintre alveole şi bronşiole, care împiedică deschiderea căilor aeriene mici la volume pulmonare mari;

5. creşterea muncii muşchilor respiratori deoarece posibilitatea de scurtare la startul inspirului a fibrelor musculare este mai redusă decât la normal.

Efectele fiziopatologice enunţate sunt mai pronunţate în emfizemul panacinar. Distribuţia paraseptală are prognosticul cel mai bun.

Astfel, emfizemul pulmonar, o boală definită anatomic ca alveolară, se asociază constant cu un sindrom obstructiv de căi aeriene. Clinic boala se

caracterizează prin dispnee progresivă, dar apariţia dispneei se produce numai după ce o cantitate mare de ţesut pulmonar este distrusă.

Bronhopneumopatia cronică obstructivă reprezintă o asociere între bronşita cronică obstructivă şi emfizem pulmonar. Departe de a fi o noţiune de aritmetică, BPCO este o entitate definită clinic, fiziopatologic, anatomic şi etiologic. Elementele sale definitorii sunt următoarele:

a) clinic se caracterizează prin sindrom bronşitic cronic şi dispnee progresivă, cu debutul după 40 ani;

b) fiziopatologic se caracterizează printr-un sindrom obstructiv de căi aeriene intrapulmonare, evolutiv şi puţin reversibil;

c) anatomic sunt prezente leziuni de bronşită cronică, emfizem pulmonar centrolobular şi leziuni obstructive cronice, ireversibile în căile aeriene mici. Leziunile anatomice de tip obstructiv şi inflamator în căile aeriene mici sunt constante şi diagnosticul de BPCO le implică în mod necesar.

d) BPCO este un diagnostic de excludere etiologică. El se afirmă după ce au fost eliminate. 1. Astmul bronşic (atopia şi hiperreactivitatea bronşică de tip astmatic) caracterizat prin variaţii mari ale VMS-ului (>20%). 2. Gena fibrozei chistice. 3. Fenotipurile anormale, caracterizate prin deficit homozigot de proteazo-inhibitori (ZZ). 4. Emfizemul panacinar.

ETIOLOGIE

Etiologia BC, EP şi BPCO este multifactorială. La producerea acestor boli pot contribui următorii factori:

1. Fumatul; 2. Inhalarea cronică a diferiţilor iritanţi bronşici (atmosferici, profesionali); 3. Infecţiile bronşice; 4. Factorii genetici.

Ponderea fiecărui factor în etiologia BC, EP şi BPCO este diferită.

1. **Fumatul** poate produce toate tipurile de leziuni întâlnite în BC şi EP. Fumatul se corelează bine cu bronşita cronică în timpul vieţii fumătorului şi cu prezenţa leziunilor de emfizem la necropsie. În Anglia 20% din fumători au leziuni cronice, mai ales cei cu vârsta peste 45 de ani. Experimental, câinii expuşi masiv la fumul de tutun fac emfizem. Mortalitatea este crescută la bolnavii cu BC şi BPCO care fumează mai mult de 20 ţigări pe zi.

Efectele fumului de tutun asupra structurilor pulmonare sunt multiple:

a) Stimulează secreţia bronşică de mucus, mai ales prin hipertrofia şi hiperplazia glandelor mucoase. O mare proporţie din fumători au manifestările unei bronşite cronice simple.

b) Inhibă mişcarea cililor bronşici şi activitatea macrofagelor alveolare determinând o scădere a rezistenţei bronşice la infecţii. Infecţiile recurente determină acumularea neutrofilelor în bronşii şi pereţii alveolari, ducând la degradarea structurilor acestora. Se realizează astfel bronşita cronică recurent purulentă şi leziunile de emfizem centrolobular.

c) Favorizează acumularea macrofagelor şi neutrofilelor în jurul căilor aeriene distale, eliberează enzime proteolitice din macrofagele alveolare şi din

neutrocilele din pereţii căilor aeriene mici şi ţesutul alveolar şi inactivează antiproteazele care există normal în ţesutul pulmonar. Prin aceste acţiuni fumul de tutun induce în căile aeriene distale (bronşiole şi alveole) o stare fiziopatologică asemănătoare cu defectul genetic de antiproteaze (α_1 antitripsină), determinând în special leziuni de emfizem.

d) Fumul de ţigări stimulează receptorii de iritaţie din submucoasa bronşiilor, ducând la o reactivitate bronşică crescută, spasmul muşchilor netezi bronşici (prin intermediul vagului) şi tablou clinic de bronşită astmatiformă.

Cumularea tuturor acestor acţiuni în timp determină un sindrom obstructiv cronic progresiv de căi aeriene. Acesta poate fi cuantificat prin aprecierea gradului de dispnee şi prin ritmul scăderii anormale a VEMS-ului.

Astfel la un om normal VEMS-ul scade cu 20-25 ml pe an, ajungând să oscileze în jurul valorii de 3 000 ml/sec după vârsta de 60 ani. Această scădere nu produce efecte fiziopatologice şi tulburări clinice.

Fumătorii care nu fac BC obstructivă sau BPCO au o scădere anuală a VEMS de 25-35 ml/an. La aceste persoane VEMS-ul, de obicei, nu scade sub 2 500 ml/sec până la 60-70 ani.

Bolnavii cu BC obstructivă şi BPCO au o scăderea VEMS-ului de 40-75 ml/an. La aceştia, dispneea apare după vârsta de 40 ani, iar VEMS-ul ajunge la vârsta de 60 ani la 1 000 ml/sec, ceea ce produce tulburări clinice importante.

Fumătorii tineri au o scădere a VEMS-ului de 40-45 ml/an sau mai mult şi sunt principalii candidaţi la BPCO după vârsta de 40-50 ani.

2. **Rolul poluării atmosferice** a fost demonstrat experimental, expunerea la NO_2 şi SO_2, producând bronşiolită la animale. La om exacerbările sindromului bronşitic şi sindromului obstructiv de căi aeriene intrapulmonare apar în momentele de poluare mare atmosferică cu praf, ozon şi SO_2.

Unele ocupaţii sunt factori de risc pentru BC, EP sau BPCO; astfel, muncitorii expuşi la praf organic şi anorganic, din industria materialelor plastice şi a bumbacului, măturătorii, viticultorii, fermierii, muncitorii din industria materialelor de construcţii fac mai frecvent BC şi emfizem.

Inhalarea iritanţilor bronşici produce BC prin stimularea secreţiei de mucus, diminuarea *clearance*-ului muco-ciliar şi scăderea rezistenţei la infecţii (prin tulburarea funcţiei macrofagelor).

3. **Infecţiile acute bronşice** sunt frecvente la bolnavii cu BC, EP sau BPCO şi sunt asociate cu o mortalitate mai mare decât în populaţia normală. Etiologia acestor infecţii acute bronşice este de multe ori mixtă (iniţial virală şi apoi bacteriană la acelaşi bolnav). Cele mai frecvente microorganisme care produc infecţii acute bronşice la bolnavii cu BC, EP şi BPCO sunt: *H. influenzae, branhamella catarralis,* pneumococul, rinovirusuri şi mycoplasma.

Infecţiile repetate produc inflamaţia bronşică, agravează obstrucţia şi distrucţia tisulară bronşică şi alveolară prin inactivarea α_1 antitripsinei (creşte degradarea elastinei prin elastarele neutrofilelor şi macrofagelor) şi a lizil-oxidazei (întârzie resinteza elastinei).

Exacerbarea sindromului bronşitic şi a sindromului obstructiv la bolnavii cu BC şi EP nu este neapărat legată de o infecţie acută respiratorie. Aceste exacerbări pot apărea în legătură cu poluarea atmosferică, expunerea profesională la unii factori iritanţi sau fără o cauză aparentă. Totuşi, infecţiile acute bronşice pot participa la patogenia şi progresia BC sau BPCO cel puţin la două categorii populaţionale:

a) fumătorii fac sindrom obstructiv bronşic mai sever decât nefumătorii, chiar cu ocazia unor infecţii acute de căi aeriene puţin zgomotoase clinic.

b) Copii care fac infecţii acute respiratorii superioare şi inferioare (pneumonii virale, bronşiolite acute) în primii ani de viaţă au un risc crescut de a face o BPCO simptomatică după 40 ani.

4. **Factorii genetici** au rol esenţial în două afecţiuni pulmonare cronice obstructive: emfizemul panacinar sever şi componente de BC obstructivă a fibrozei chistice.

În emfizemul panacinar defectul genetic se transmite autosomal codominant şi constă într-o sinteză mult scăzută sau absentă a inhibitorilor serici ai unor enzime proteolitice (elastaze, colagenaze, antiproteaze), eliberate în ţesutul pulmonar de neutrofile şi macrofage. Aceste elastaze atacă matricea proteică a parenchimului pulmonar, diminuă rezistenţa septurilor alveolare şi determină ruptura acestora. Defectul de α_1 antitripsină asociat cu emfizem panacinar familial la om a fost descris de Laurell şi Eriksson în 1960.

α_1 antitripsină este o proteină de fază acută care creşte în ser în cursul bolilor inflamatorii şi după administrarea de estrogeni. Este sintetizată în ficat, de unde trece în sânge şi apoi în ţesutul pulmonar. La persoane normale, concentraţia serică a α_1 antitripsinei este mai mare de 250 mg/dl. În acest caz genotipul respectiv este normal şi este notat MM. Genele asociate cu emfizemul sunt notate cu Z sau S.

Variantele Z se asociază cu sinteză scăzută de PI, iar variantele S cu un catabolism crescut. Anomalia genetică constă într-o mutaţie specifică pentru fiecare proteazoinhibitor PI (astfel pentru α_1 antitripsină, acidul glutamic e înlocuit cu lizină), ducând la alterarea configuraţiei spaţiale a proteinei sintetizate care precipită la nivelul reticulului endoplasmei al hepatocitului, producând o hepatopatie cronică în copilărie şi scăderea concentraţiei serice a PI.

Astfel, indivizii homozigoţi (ZZ sau SS) au o concentraţie de α_1 antitripsină de 0-50 mg%. Aceasta nu creşte în cursul infecţiilor pulmonare, permiţând lizinelor proteolitice bacteriene sau celulare să-şi exercite un efect litic la nivelul structurilor pulmonare. Aceşti bolnavi fac emfizem panacinar sever, cu extensia maximă la baze şi cu semne clinice (dispnee progresivă) la vârsta de 30-40 ani.

Gena ZZ are o frecvenţă de 1/4000-1/5000 în populaţie şi contribuie la etiologia emfizemului la circa 15-20% din emfizematoşi.

Heterozigoţi (MZ şi MS) au niveluri serice de α_1 antitripsină estimate între 50-250 mg%. Starea heterozigotă este mai frecventă în populaţie decât cea homozigotă (5-14%); ea creşte predispoziţia la BPCO.

Fibroza chistică este o boală genetică, specifică omului, cu transmitere autosomal-recesivă. Prevalenţa sa este mare în populaţia albă din Europa şi America de N (1/2000-1/2500 copii nou-născuţi) în comparaţie cu negrii (1/17000) şi cu asiaticii (1/90000). Boala este lent progresivă; plămânii sunt aparent normali la naştere. Circa 25% din copiii bolnavi ajung la vârsta adultă (în jur de 30 ani); 1/20 din adulţi sunt purtători sănătoşi. Sunt descrise peste 500 mutaţii genetice localizate la nivelul braţului lung al cromozomului 7. Cea mai frecventă (50-70% din cazuri) constă în deleţia a 3 perechi de baze în exonul 10 al genei. Această deleţie se produce prin lipsa unui rest de fenilalanină în poz. 508 a unei proteine numite CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* = reglatorul conductanţei transmembranare în fibroza chistică). Proteina este unul dintre canalele pentru clor la nivelul celulelor epiteliale. Ea este activată de o combinaţie dintre fosforilarea prin proteinkinaza A şi fixarea ATP şi determină trecerea Cl^- prin membrana celulară. Alterarea structurii acestei proteine prin mutaţia descrisă mai sus şi notată cu ΔF_{508}, duce la insuficienţa canalelor pentru cloruri care nu se mai deschid ca răspuns la AMP-ciclic. Secreţia Cl^- este nulă şi absorbţia Na^+ este crescută de 3 ori.

La bolnavii cu fibroză chistică aproape toate epiteliile exocrine au acest deficit de secreţie „apicală" a ionilor Cl^-. Astfel boala poate afecta mucoasele respiratorii, digestive şi genitale. La nivelul glandelor sudoripare secreţia de Cl^- este normală în regiunea distală (datorită prezenţei altor transportori decât CFTR), dar reabsorbţia clorului este absentă la nivel proximal (canale sudoripare) ducând la hiperconcentrarea NaCl în sudoare (valoare diagnostică).

Efectele fiziopatologice ale defectului genetic la nivel respirator constau în prezenţa unui mucus vâscos şi infecţii bronşice repetate cu *pseudomonas*, stafilococ, *Haemophylus influenzae* şi *Burkholderia cepacia*. Ultima bacterie este considerată ca fiind, în ultimii ani, cauza episoadelor infecţioase supraacute care duc la moartea acestor bolnavi.

În concluzie, în fibroza chistică datorită absenţei CFPR apare o patologie respiratorie prin interdependenţa fiziopatologică dintre obstrucţie, infecţie şi inflamaţie. Se produc astfel la nivel pulmonar, BC obstructivă, bronşiectazie, atelectazii, abcese şi fibroze. Homozigoţii fac boala, iar heterozigoţii o transmit.

În afara deficitului genetic de PI şi al mutaţiei ΔF_{508} în patogenia genetică a BC şi BPCO mai trebuie amintite şi *deficienţele ereditare de motilitate a cililor vibratili* (11% din copiii cu boli cronice supurative) şi *hiperreactivitatea* bronşică înnăscută (probabil la aproximativ 25-30% din populaţie).

La majoritatea bolnavilor cu EP (80-90%), cu BC şi BPCO, etiologia este multifactorială şi în cadrul acesteia, factorul genetic poate fi luat în discuţie când se constată aglomerări familiale de BC sau BPCO şi când boala afectează un adult tânăr.

În concluzie, factorii etiologici pentru BC, EP şi BPCO sunt: fumatul; factori de mediu (poluarea aerului, expunerea profesională la praf); infecţiile bronşice; deficienţa în PI; defectul ΔF_{508}.

Asocierea fumatului la oricare din ceilalţi factori agravează evoluţia sindromului obstructiv. De pildă, nefumătorii cu deficit de α_1 antitripsină au o regresie anuală a VEMS-ului de 80 ml, iar fumătorii purtători ai defectului de mai sus au o reducere a VEMS-ului de 150 ml/an. Hiperreactivitatea bronşică înnăscută sau dobândită poate contribui la agravarea sindromului obstructiv din aceste boli şi la tabloul clinic al bronşitei cronice astmatiforme.

BRONŞITA CRONICĂ

TABLOU CLINIC

Formele clinice de BC se sistematizează după prezenţa şi asocierea la sindromul bronşitic cronic a sindromului de obstrucţie de căi aeriene. Se pot astfel deosebi mai multe tipuri clinice de boală:

1. *Bronşita cronică simplă.* Bolnavii au vârsta medie de 40 ani. La început tusea este mai frecventă dimineaţa (bolnavul îşi face toaleta bronşică), apoi este prezentă şi în cursul zilei şi seara. Expectoraţia este mucoasă, dispneea absentă şi testele ventilatorii uzuale normale.

La examenul fizic se pot auzi raluri bronşice ronflante, sibilante sau subcrepitante.

2. *Bronşita cronică recurent purulentă.* Sindromul bronşitic cronic este mai prelungit, iar expectoraţia este mucopurulentă şi purulentă în legătură, de cele mai multe ori, cu infecţii respiratorii acute suprapuse. Asocierea clinică a sindromului obstructiv bronşic este rară şi posibilă în perioadele de acutizare bronşitică.

3. *Bronşita cronică obstructivă.* Se caracterizează anatomic prin leziuni ale bronşiilor mari şi mici, iar clinic, prin sindromul bronşitic cronic asociat cu un sindrom obstructiv de căi aeriene, cronic şi progresiv. Boala se manifestă prin: dispnee progresivă, expir prelungit cu durata eliminării forţate a capacităţii vitale (>5 secunde), raluri sibilante numeroase, difuze şi wheezing vilateral (obstrucţie la nivelul bronşiilor mari), raluri sibilante fine în expir şi raluri crepitante uscate în prima parte a inspirului sau în expir (obstrucţie în bronşiile mici), semne de hiperinflaţie (respiraţie diminuată, hipersonoritate, murmur vezicular îndepărtat) în sindromul obstructiv sever.

Dispneea apare de obicei după vârsta de 40 ani şi atinge gradul III şi IV după 60 ani. Scăderea VEMS-ului se produce cronic şi progresiv (40-75 ml/an).

4. *Bronşita cronică astmatiformă* este o formă particulară a bronşitei cronice obstructive caracterizate prin variaţii mari ale VEMS-ului pe fondul unei scăderi constante şi progresive a acestuia, cu un ritm de 40-75 ml/an. Ea apare la persoane cu hiperreactivitate bronşică la stimuli iritanţi de natură diferită, dar mai ales la infecţii acute respiratorii. Tabloul clinic constă în semne de bronşită cronică recurent purulentă, cu sindrom obstructiv astmatiform în perioadele de recurenţă ale bronşitei şi cu dispnee de efort între aceste perioade, expresia obstrucţiei cronice progresive a căilor aeriene mici.

5. Bronşita obstructivă se complică cu emfizemul centrolobular, dispoziţia acestuia fiind predominantă în lobii superiori. Asocierea se produce insidios şi realizează tabloul de BPCO.

EXPLORĂRI DE LABORATOR

1. **Examenul radiologic** este normal în 60-80% din cazurile de BC. Modificarea radiologică cea mai frecventă la 20-40% din BC constă în creşterea marcată a opacităţii date de marginile bronşiilor şi bronşiolelor, precum şi a vaselor din câmpii pulmonari inferiori. Se constată existenţa unor opacităţi lineare plecând din hil spre regiunile inferioare pulmonare. Examenul radiologic este util pentru excluderea unor alte afecţiuni pulmonare asociate bronşitei cronice sau care au ca manifestare principală sindromul bronşitic (tuberculoză pulmonară activă sau sechelară, cancer bronşic, bronşiectazii, fibroze pulmonare etc.).

2. În bronşita cronică **examenul citologic şi bacteriologic** al sputei nu este un examen de rutină. El este indicat în următoarele situaţii clinice:

– când episodul bronşitic se produce la un individ internat în spital sau la un tarat sau imunosupresat;

– pentru diferenţierea patogeniei purulenţei sputei (polinucleare neutrofile în infecţiile bronşice, eozinofile în alergia respiratorie);

– pentru diagnosticul etiologic al infecţiei bronşice: BK, pseudomonas, b. coli, atunci când sindromul bronşitic nu cedează după antibioticele uzuale (Ampicilină, Biseptol);

– în cursul complicaţiilor parenchimului pulmonar ce pot apărea în cursul BC (pneumonie, abces pulmonar, asocierea cu bronşiectazii);

– la bolnavii cu multe acutizări bronşitice sau care au necesitat măsuri de terapie intensivă respiratorie.

3. **Explorările funcţionale respiratorii** sunt extrem de utile pentru diagnosticul şi aprecierea severităţii bolii.

Volumele pulmonare pot fi modificate în BC obstructivă: CV este normală sau scăzută, CPT este normală, VE este crescută moderat, iar CRF este normală sau crescută moderat.

Debitele maximale expiratorii sunt scăzute, în special în bronşita obstructivă.

– *VEMS-ul este scăzut.* Prelungirea expirului se corelează de obicei cu o scădere a VEMS-ului la cel puţin 60% din valoarea ideală. Gradul de scădere a VEMS-ului arată extinderea şi gravitatea afecţiunii de tip obstructiv a căilor aeriene mari şi mici. Scăderea VEMS până la 1,5 l/sec. (scădere de gr.I-II) se produce frecvent în BC în care leziunile domină în bronşiile mari. Scăderea VEMS la 1 l/sec. sau sub 1 l/sec. (scădere de gr.III-IV) indică afectarea severă de tip obstructiv în căile aeriene mici.

Oscilaţiile VEMS-ului într-o perioadă scurtă de timp (o lună) cu valori în minus sau în plus cu 20% faţă de valorile anterioare sunt caracteristice bronşitei cronice astmatiforme.

De asemenea scăderea relativ rapidă a VEMS-ului cu 20% sau mai mult, faţă de ritmul mediu anual de scădere la un bronşitic cronic sugerează bronşita cronică astmatiformă sau agravarea prognosticului bolnavului.

– *Indicele Tiffneau* (VEMS/CV X 100) este scăzut sub 75%.

– *Debitul expirator maxim instantaneu*, măsurat în momentul eliminării a 25% din CV (VE max. 25% CV) este scăzut şi indică obstrucţia în căile aeriene mari. De asemenea, debitele expiratorii maximale instantanee măsurate în momentul eliminării a 50% şi 75% din CV (VEM 50-75% CV) sunt scăzute şi indică o obstrucţie în căile aeriene mici.

– Obstrucţia asimptomatică în căile aeriene mici (bronşiole) poate fi diagnosticată precoce cu ajutorul unor *explorări speciale*. Utilizarea lor se face în condiţii speciale pentru cercetare sau pentru determinarea unor parametri necesari în expertize profesionale sau medicale. Dintre aceste explorări mai importante sunt: 1. Variaţia complianţei pulmonare în funcţie de frecvenţa ventilaţiei (metoda cu sondă esofagiană); 2. Măsurarea volumului de închidere; 3. Gradul de ameliorare al fluxului expirator forţat în mediu cu heliu.

– Asocierea emfizemului centrolobular la bronşita cronică obstructivă (BPCO) determină o scădere anuală a VEMS-ului mai mare (75 ml), creşterea CPT, a VR şi modificări funcţionale caracteristice emfizemului; scăderea capacităţii de difuziune şi creşterea colapsului expirator al căilor aeriene mici (reculul elastic scăzut şi complianţa static crescută).

4. **Estimarea severităţii inflamaţiei bronşice** se poate face prin determinări indirecte (decelarea şi cuantificarea celulelor inflamatorii şi a produşilor lor în sânge, urină, spută sau prin scintigrafie bronhopulmonară) şi directe (BAL sau biopsie endobronşică). Thomson (1989) a definit un indice de „inflamaţie bronşică" prin estimarea ponderii neutrofilelor în citologia din BAL. S-a arătat că bolnavii cu BC care au >20% neutrofile în BAL au în acelaşi timp un sindrom obstructiv de căi aeriene pulmonare mai sever în comparaţie cu pacienţii cu BC cu <20% neutrofile în BAL. Totuşi, cu excepţia examenului de spută, celelalte explorări nu se folosesc curent în practica clinică.

Diagnosticul diferenţial al bronşitei cronice se face în mod principal, cu două categorii de boli: afecţiuni care produc, cronic sau prelungit, tuse şi expectoraţie şi boli asociate cu dispnee.

A. Boli care produc tuse cu expectoraţie.

1. Refluxul gastroesofagian cu aspirarea de suc gastric în căile respiratorii (examen radiologic cu bariu, semne de esofagită clinic şi endoscopic).

2. Bronşiectazia (hemoptizii recurente, pneumonii şi pleurite repetate cu topografie asemănătoare, aspectul radiologic de plămân în fagure şi explorare tomografică).

3. Sinuzita cronică (obstrucţie nazală, secreţie nazală purulentă, modificări radiologice).

4. Fibroza chistică. Tablou clinic complex şi sever la vârste de 20-30 ani, creşterea concentraţiei de Cl în sudoare (>60-80 mEq%).

5. Boli ale parenchimului pulmonar care se manifestă cu un sindrom fals bronşitic (tuberculoză pulmonară, stază pulmonară din insuficienţa ventriculară stângă, neoplasmul bronşic).

6. Unele boli ereditare (sindromul cu cili vibratili diskinetici şi unele imunodeficienţe) constau în asocierea la un sindrom cu BC a unor sindroame semnificative (sinuzita cronică, infecţii repetate, bronşiectazii severe, alte malformaţii etc.).

B. Diagnosticul bronşitei cronice obstructive se face cu boli dispneizante.

1. Astmul bronşic.

2. Insuficienţa cardiacă stângă cu bronşită cronică suprapusă pe staza pulmonară.

3. Emfizemul pulmonar panacinar sever.

EMFIZEMUL PULMONAR

TABLOU CLINIC

Simptomul principal în EP este dispneea. Ea apare după ce o parte importantă din ţesutul pulmonar este distrusă. Dispneea este progresivă în efort (gr. I-III) şi în final în repaus (gr. IV), corelându-se bine cu gradul de scădere al VEMS-ului. Tusea este absentă, minimă sau episodică şi expectoraţia este nesemnificativă.

La examenul fizic sindromul emfizematos cuprinde: semne care arată hiperinflaţia şi pierderea de ţesut pulmonar; semne de obstrucţia căilor aeriene; eventual semne generale.

La inspecţie, toracele este dilatat, în formă „de butoi", cu diametrele anteroposterior şi transvers mărite, fosele supraclaviculare pline, gâtul „scurtat" prin ridicarea domurilor, limitarea mişcărilor toracelui în inspir profund (lateral şi anteroposterior). Este prezentă o dispnee expiratorie cu buzele protruzionate).

La percuţie este evident un sindrom de hiperinflaţie pulmonară: hipersonoritate difuză, matitatea cardiacă absolută dispărută, matitatea hepatică micşorată, limita inferioară-posterioară a sonorităţii pulmonare coborâtă, limitarea excursiilor diafragmelor.

La auscultaţie expirul semnificativ prelungit, diminuarea murmurului vezicular şi rare raluri bronşice, în special sibilante înalte la sfârşitul expirului sau crepitante uscate în prima parte a inspirului.

Adesea, bolnavii cu emfizem sever, scad progresiv în greutate, probabil prin hipoxie cronică.

EXPLORĂRI DE LABORATOR

Deoarece definirea EP se bazează în principal pe modificări anatomice, iar sindromul clinic de EP are multe semne nespecifice (de pildă semnele

de hiperinflaţie şi de obstrucţie de căi aeriene) explorările de laborator au o valoare diagnostică şi prognostică certă pentru bolnavul cu EP.

Explorarea paraclinică în EP constă în probe funcţionale respiratorii, metode radiologice şi electrocardiograma.

Explorările funcţionale respiratorii evidenţiază tulburarea ventilaţiei, a difuziunii alveolo-capilare şi a mecanicii pulmonare.

A. Probele ventilatorii consemnează următoarele modificări:

– Capacitatea pulmonară totală (CPT) este normală sau crescută

– Capacitatea vitală (CV) este scăzută

– Capacitatea reziduală funcţională este crescută: normal CRF = 0,5 CPT, iar în emfizemul sever, CRF = 0,7-0,8 CPT.

– Volumul rezidual (VR) este crescut

– Raportul VR/CV × 100 este crescut (normal 25-35%, în emfizem este >40%).

– VEMS şi VEMS/CV × 100 sunt scăzute.

B. Scăderea capacităţii de difuziune a oxidului de carbon prin membrana alveolo-capilară reflectă scăderea suprafeţei alveolare şi a volumului sanguin alveolar şi constituie o probă de laborator de confirmare a emfizemului pulmonar.

C. Creşterea complianţei statice (scăderea reculului elastic pulmonar). Sunt explorări care nu se efectuează obişnuit.

D. Presiunea arterială parţială a oxigenului (PaO_2), este uşor sau moderat scăzută, iar presiunea parţială a CO_2 ($PaCO_2$) normală sau scăzută (la bolnavii care hiperventilează).

Modificările radiologice sunt mult mai pregnante decât în bronşita cronică obstructivă; relativ caracteristice pentru emfizem sunt:

– hipertransparenţa pulmonară şi silueta cardiacă mică;

– diafragme aplatizate cu mişcări respiratorii extrem de reduse; curbura diafragmului drept este mai mică de 1,5 cm şi se situează sub nivelul coastei VII, anterior, în inspir;

– lărgirea spaţiului retrosternal mai mult de 3 cm;

– diminuarea opacităţilor vasculare (desenului vascular) în periferia plămânilor, în timp ce în regiunea hilurilor, vasele pulmonare par mărite;

– leziuni buloase şi arii hiperlucente (avasculare) în special la periferia şi la bazele pulmonare.

Ultimele 3 modificări se corelează bine anatomic cu leziunile de emfizem panacinar.

Confirmarea radiologică a emfizemului se poate face prin examenul tomografic computerizat al plămânului.

Modificările electrocardiografice constau în: voltajul crescut al undelor P (>2,5 mm) în derivaţiile inferioare (II, III, AVF), voltajul scăzut al QRS, verticalizarea QRS.

Diagnosticul diferenţial. Se face în afecţiunile pulmonare cronice care se însoţesc de un sindrom de hiperinflaţie pulmonară.

1. În bronşita cronică obstructivă, deşi se pot găsi semne de emfizem, predomină sindromul bronşitic, iar capacitatea de difuziune este normală.

2. Astmul bronşic cronic sever, cu hiperinflaţie pulmonară („plămân blocat“) poate sugera emfizemul boală; istoricul, efectul favorabil al corticoterapiei sau al altei medicaţii antiastmatice, variaţiile mai mari ale VEMS-ului, coeficientul de transfer normal sunt argumente pentru astmul bronşic.

3. Emfizemul senil mimează emfizemul obstructiv datorită hipersonorităţii pulmonare, care este frecventă la oamenii în vârstă, cu ţesut subcutanat mult diminuat şi cifoză dorsală accentuată. Căile respiratorii intrapulmonare sunt însă libere, iar VEMS-ul nu scade sub 2-2,5 l%. Emfizemul senil este de obicei asimptomatic sau pacienţii au numai fatigabilitate şi scădere ponderală.

4. Alte stări anatomice pulmonare particulare, ca, de exemplu, emfizemul compensator (după lobectomie) sau emfizemul interstiţial (pătrunderea acută de aer în pereţii alveolari şi tecile vasculare) apar în cursul altor boli pulmonare şi nu se pot confunda cu emfizemul pulmonar obstructiv.

5. *Emfizemul panacinar bulos* trebuie deosebit de alte stări patologice în care apare „bula“, definită radiologic ca spaţiu aerian intrapulmonar cu perete subţire şi cu diametru >1 cm. Ea poate apărea şi într-un plămân fără BC sau EP sau în orice proces difuz sau localizat care duce la obstrucţie de căi aeriene intrapulmonare.

Asocierea uneia sau a mai multor bule cu dispnee impune aprecierea contribuţiei acestui spaţiu aerian la producerea dispneei. Acest lucru se face prin evaluare cu ajutorul CT şi al scintigrafiei de ventilaţie/perfuzie.

6. *Sindromul Macleod (Swyer-James)* sau „plămânul hiperlucent unilateral“ trebuie deosebit de emfizemul asimetric sau emfizemul compensator. El este rezultatul unei bronşiolite severe unilaterale, survenite în copilărie, urmată de dezvoltare pulmonară unilaterală deficitară. Ca urmare, sindromul obstructiv de căi aeriene intrapulmonare şi hiperinflaţie sunt unilaterale, iar arterele pulmonare centrale şi medii au diametre mai mici. Radiologic un plămân este hipertransparent şi volumul plămânului afectat nu scade în expir.

Diagnosticul se confirmă scintigrafic şi funcţional (curbă flux-volum cu două „compartimente“).

BRONHOPNEUMOPATIA CRONICĂ OBSTRUCTIVĂ

Diagnostic pozitiv. De cele mai multe ori tabloul clinic al BPCO debutează după 40 ani, cu toate că este probabil ca bronşita cronică simplă şi sindromul obstructiv latent în căile aeriene mici să se instaleze mai devreme. Bolnavii acuză tuse şi expectoraţie mucoasă sau mucopurulentă şi dispnee progresivă. Tusea şi expectoraţia pot fi agravate de infecţii respiratorii superioare, expunere la iritanţi atmosferici sau condiţii poluante. Dispneea, iniţial minimă sau numai de efort, tinde să crească progresiv. Pot apărea şi perioade bronhospastice. VEMS-ul, urmărit pe spirometrii seriate, scade în medie cu 40-80 ml pe an.

Gradarea dispneei se face în 4 trepte, care corespund la o anumită scădere a VEMS şi la o speranţă de viaţă din ce în ce mai mică:

– dispneea de gradul I apare la eforturi mari (valoarea VEMS în jur de 2 l);

– dispneea de gradul II apare în cursul activităţilor curente; VEMS-ul este de aproximativ 1,2-1,5 l, iar speranţa de viaţă este în medie de 10 ani;

– dispneea de gradul III este percepută la eforturi mici (spălat, îmbrăcat, în timpul mesei); VEMS este de aproximativ 1 l, iar speranţa de viaţă este de 4 ani;

– dispneea de gradul IV este o dispnee de repaus, cu VEMS-ul scăzut către 0,5-0,75 l, speranţa de viaţă este de 2 ani.

Vârsta medie la care bolnavul cu BPCO se situează într-un anumit grad de dispnee, depinde de rata anuală a scăderii VEMS-ului. Dacă această rată se situează în jurul cifrei de 40-50 ml/an, valoarea de 1 000 ml a VEMS-ului este atinsă la 60-65 ani, pe când o rată a scăderii de câte 75 ml/an face ca bolnavul respectiv să sufere de dispnee de gradul III-IV în jurul vârstei de 55 ani. La unii bolnavi scăderea anuală a VEMS este mai greu de apreciat datorită variaţiilor mari ale acestuia de la un puseu bronşitic la altul şi de la un an la altul. Boala fiind progresivă, obstrucţia căilor aeriene se agravează inexorabil, iar rata scăderii VEMS-ului şi deci speranţa de viaţă (evaluarea prognostică) pot fi apreciate după o supraveghere a bolnavului, etalată pe o perioadă de 5 ani.

Complicaţiile principale ale BPCO ca insuficienţa respiratorie, hipertensiunea pulmonară şi cordul pulmonar, apar de obicei după vârsta de 55-60 ani şi se asociază cu dispnee de gradul III-IV şi VEMS de 0,5-1 l.

Se descriu clasic 2 tipuri (forme) clinice de BPCO în funcţie de predominanţa sindromului bronşitic sau a dispneei (emfizemului) şi de particularităţile şi complicaţiile asociate (tipul de IR şi prezenţa cordului pulmonar cu insuficienţă cardiacă dreaptă). Aceste forme clinice au fost denumite:

1. *Bronhopneumopatia cronică obstructivă cu predominanţa bronşitei;* bolnavii „blue bloaters“ (cianozaţi, buhăiţi); tipul BB sau B. A fost descris de Dornmhorst în Anglia (1955).

2. *Bronhopneumopatia cronică obstructivă cu predominanţa emfizemului;* bolnavii „pink puffers“ (dispneicii roz); tipul PP sau A. A fost descris de Richards în SUA (1960).

Majoritatea bolnavilor cu BPCO (aprox. 2/3) au caracteristici mixte (tip A combinat cu tip B); numai 1/3 din bolnavii cu BPCO pot fi încadraţi în cele 2 tipuri extreme.

Deosebirile dintre cele 2 forme clinice extreme sunt prezentate în tabelele I, II, III.

Diagnosticul diferenţial al BPCO. Diagnosticul diferenţial al BPCO, ca şi al bronşitei cronice obstructive, se face cu câteva boli pulmonare cronice, în principal pe baza datelor de istoric, examen clinic şi explorare funcţională respiratorie.

1. Astmul bronşic „ascuns“ sau astmul vechi, infectat, îmbracă uneori tablou clinic de BPCO.

În astmul bronşic istoricul de dispnee este mai scurt şi dispneea apare în accese (uneori greu de definit). Se pot asocia semne de atopie, rinită vasomotorie, eozinofile în sânge şi spută, IgE seric crescut sau polipi nazali. Variaţiile VEMS-ului depăşesc 20% în plus sau în minus faţă de valoarea normală prezisă, atât circadian cât şi în cursul perioadei cu dispnee. După administrarea unui bronhodilatator (unică sau timp de 3 săptămâni), ameliorările certe, clinică şi ventilatorie (CV şi VEMS), sunt mai frecvente în astmul bronşic cronic decât în BPCO. Coeficientul de transfer este normal în astmul bronşic.

TABELUL I

Semne clinice şi de laborator

Tipul emfizematos (A)	*Tipul bronşitic (B)*
– istoric de dispnee	– istoric de bronşită
– de obicei nu relatează despre prezenţa flebotomiilor, edemelor şi a cianozei în antecedente	– episoade frecvente de cianoză şi insuficienţă ficienţă cardiacă dreaptă; unor pacienţi li s-au făcut sângerări terapeutice
– scădere ponderală	– aparent bine nutrit
– dispnee intensă de gr. III-IV (hiperventilaţie)	– dispnee moderată sau absentă, de multe ori hipoventilaţie
– torace dilatat, hipersonor, murmur vezicular diminuat	– torace normale – raluri bronşice frecvente – sonoritate normală sau puţin crescută
– siluetă cardiacă normală şi semne Rx de emfizem panacinar – absenţa cianozei	– siluetă cardiacă mărită spre dreapta, hiluri mărite prin hipertensiunea pulmonară; eventual desen peribronhovascular accentuat bazal – cianoză de tip central cu extremităţi calde
– de obicei lipsesc semnele de insuficienţă cardiacă dreaptă; ele apar cel mult în ultimul an de viaţă	– episoade frecvente de insuficienţă cardiacă
– hematocrit < 55% – PaO_2 puţin scăzută – Normo- sau hipocapnie	– hematocrit > 60% – PaO_2 mult scăzută (sub 50-60 mmHg) – Hipercapnie ($PaCO_2$ > 60-65 mmHg)

TABELUL II

Mecanisme fiziopatologice

Tipul A	*Tipul B*
– Ventilaţie crescută Tahipnee	– Ventilaţia totală diminuată
– Oboseala muşchilor respiratori	– Ventilaţia totală diminuată
– Explicaţia dispneei: reflexe de presiune tip Hering-Breuer sunt exagerate: stimulul care declanşează expirul apare mai repede decât la normal şi la tipul B	– Răspuns ventilator mic sau absent la hipoxemie sau hipercapnie (bolnavii „nu vor să respire“

TABELUL II *(continuare)*

– Pierderi mari de capilare pulmonare, diminuarea difuziunii alveolocapilare, cordpulmonar tardiv sau absent	– Tulburare deventilaţie/perfuzie, hipoxie alveolară, vasoconstricţie arteriolară (reflex von Euler), hipertensiune pulmonară, cord pulmonar instalat mai repede

TABELUL III

Diferenţe anatomice

Tipul A	*Tipul B*
– Predominanţă emfizemului panacinar faţă de leziunile de bronşită Localizarea dominantă bazală a emfizemului	– Predominanţa leziunilor de bronşită obstructivă, inclusiv în căile aeriene mici şi a leziunilor de emfizem centrolobular localizate mai ales apical
– Predomină arteriolele fără strat muscular (cu diametrul 20-40 μm)	– Predomină arteriolele musculare (40-100 μm), iar stratul muscular este hipertrofiat (arteriopatie pulmonară hipoxică)

2. Fibroza chistică trebuie bănuită la un copil sau adult tânăr care fac un sindrom clinic asemănător BPCO cu predominanţă bronşitică.

Diagnosticul se pune prin testul sudorii: iontoforeza cantitativă la pilocarpină decelează o concentraţie crescută de Cl^- şi Na^+ în sudoare: valori >60 mEq/l la copii şi >80 mEq/l la adulţi. Normal, concentraţia Cl^- în sudoare este <30 mEq/l şi a Na^+ este cuprinsă între 16-46 mEq/l. Este descrisă o variantă monosimptomatică de fibroză chistică: bronşita cronică cu pseudomonas, asociată cu o concentraţie de Cl^- în sudoare de 50-60 mEq/l.

3. Emfizemul panacinar sever tip ZZ (2% din BPCO) se caracterizează prin prezenţa unui sindrom emfizematos sever sub 30 ani la un bolnav cu α_1 antitripsină absentă sau mult scăzută şi eventual ciroză hepatică.

4. Sindroamele cu „cili imobili sau diskinetici" se caracterizează prin precocitatea tabloului clinic de bronşită şi asocierea cu sinuzita cronică şi bronşiectazii.

Diskinezia ciliară primitivă se întâlneşte la 11% din copiii cu boli respiratorii obstructive cronice. Acest defect anulează practic *clearance*-ul mucociliar în căile respiratorii mici. Bolnavii au o durată de viaţă mult mai lungă decât a pacienţilor cu fibroză chistică; ei ajung la vârsta de 60 ani cu un tablou clinic de BPCO şi insuficienţă respiratorie cronică. Diagnosticul se pune prin determinarea *clearance*-ului mucociliar cu bronhografia cu ^{99}Tc – albumină, prin studiul cililor (motilitate, ultrastructură) obţinuţi prin biopsie nazală sau bronşică sau prin măsurarea timpului de *clearance* nazal, cu zaharină instilată în cornetul nazal inferior.

5. Prezenţa unei policitemii asociate sau nu cu cord pulmonar, în dezacord cu valorile spirometrice (VEMS) şi cu presiunea parţială a gazelor sanguine care sunt normale, impune excluderea hipoxemiei produse prin hipoventilaţie şi/sau un sindrom de apnee de tip obstructiv ce survin în timpul somnului (noaptea).

Aceste modificări se pot asocia cu o BPCO sau pot exista în afara acesteia. În astfel de situaţii se impune uneori diagnostic diferenţial cu:

– sindromul de apnee în somn la obezi, alcoolici, marii sforăitori;

– sindromul Pickwick, care constă în obezitate şi hipoventilaţie alveolară, hipersomnie, apetit excesiv, respiraţie periodică, policitemie, în absenţa unor semne clinice şi ventilatorii de tip BPCO sau emfizem;

– afecţiunile cutiei toracice şi unele boli neuromusculare;

– sindromul apneii centrale din unele boli neurologice (sindromul Ondine).

6. *Anomaliile congenitale ale cartilajului şi ţesutului conjunctiv* din structura traheei şi bronşiilor (traheobronhomegalie şi sindrom Williams-Campbell) pot duce la sindrom obstructiv cu wheezing şi dispnee în copilărie. Diagnosticul este radiologic şi bronhografic.

7. *Displazia bronhopulmonară* care poate apărea la copiii cu naştere prematură sau ventilaţi mecanic pentru detresă respiratorie se manifestă cu sindrom obstructiv bronşic cronic, cu debut precoce agravat de fumat la adolescenţă şi la adultul tânăr.

PROGNOSTICUL BRONŞITEI CRONICE, EMFIZEMULUI ŞI BPCO

Prognosticul este variabil, în raport cu forma clinică, etapa evolutivă şi existenţa complicaţiilor.

El se apreciază după criterii clinice, gradul de scădere a VEMS-ului şi felul complicaţiilor.

Semnele clinice de prognostic sever sunt: respiratorii, cardiovasculare şi neuropsihice.

Dintre semnele respiratorii de obstrucţie severă, mai importante sunt:

– tahipneea cu expir prelungit, cu buzele protruzionate;

– contracţia excesivă a muşchilor respiratori accesori (sternocleidomastoidieni, scaleni, trapez);

– diafragme coborâte, imobile;

– diminuarea până la dispariţie a zgomotelor respiratorii, wheezing în inspir şi expir, de intensitate scăzută;

– cianoză în repaus.

Semnele cardiovasculare sunt:

– tahicardie, alte aritmii cardiace;

– hipertensiune arterială, la un bolnav nehipertensiv;

– pulsul paradoxal;

– modificările ECG de hipertrofie ventriculară dreaptă.

Semnele neuropsihice, expresia unei suferinţe cerebrale prin insuficienţă respiratorie, pot de asemenea fi elementele unui prognostic sever: somnolenţă, apatie, confuzie.

Modificările ventilatorii care indică un pronostic prost sunt: VEMS-ul ≤ 1 l şi o durată de eliminare a capacităţii vitale forţate mai mare de 5 se-

cunde. De obicei, dispneea de efort se corelează cu un VEMS scăzut sub 50% din valoarea normală, iar dispneea de decubit cu un VEMS<25% din normal. Cordul pulmonar se corelează cu un VEMS<25% din normal în forma de BPCO cu predominanţa emfizemului, dar poate apărea şi la valori ale VEMS-ului cuprinse între 25-50% din normal în forma cu predominanţa bronşitei.

O valoare a indicelui Tiffneau sub 60% este semn de prognostic sever. De asemenea *complicaţiile* (insuficienţa respiratorie, hipertensiunea pulmonară şi cordul pulmonar) sunt semne de prognostic prost.

Supravieţuirea în BPCO este apreciată la 5-13 ani din momentul diagnosticului. După primul episod de insuficienţă respiratorie severă mor 60% din bolnavi în următorii 2 ani. Asocierea cordului pulmonar duce la o mortalitate de 50% în 5 ani la bolnavii cu repetate decompensări drepte.

Datorită identificării indicatorilor prognostici în BPCO şi dovedirii valorii lor în aprecierea unei evoluţii nefavorabile, este bine ca bolnavii cu BPCO să fie examinaţi clinic la 1-3 luni, controlându-se periodic sau în cursul exacerbărilor acute modificările radiologice cardiopulmonare, aspectul electrocardiogramei şi dozările gazelor sanguine.

Agravarea (acutizarea) BPCO are următoarele cauze:

1. *Infecţiile acute respiratorii* se recunosc datorită apariţiei subfebrei sau febrei, purulenţei sputei, infiltratelor noi radiologice, asociate unei agravări a dispneei cu sau fără wheezing. Tratamentul implică antibioticul şi bronhodilatatoarele potrivite şi chiar corticoterapie.

2. *Pneumotoraxul* spontan la bătrâni.

3. *Emboliile pulmonare* rămân frecvent nediagnosticate la bolnavii cu BPCO. Scintigrama pulmonară de perfuzie şi ventilaţie arată defecte de perfuzie în ariile pulmonare, încă ventilate.

4. *Insuficienţa ventriculară stângă* poate constitui o cauză de agravare a dispneei la bolnavii cu BPCO, fumători (coincidenţa BPCO cu ateroscleroza coronariană), cu hipoxemie severă sau hipertrofie mare a septului interventricular.

TRATAMENTUL BRONŞITEI CRONICE, EMFIZEMULUI ŞI BPCO

Profilaxia acestor boli se adresează factorilor etiologici: fumatul, poluarea atmosferică, unele ocupaţii, unii factori transmisibili ereditar (deficitul în proteazo-inhibitori, hiperreactivitate bronşică), infecţiile bronhopulmonare etc. Dintre aceştia, fumatul este factorul etiologic cel mai frecvent pentru aceste boli.

Toate persoanele expuse la unul sau la mai mulţi factori etiologici au risc crescut şi trebuie evaluate prin spirometrie. Demonstrarea unei rate anuale de scădere a VEMS-ului >30 ml identifică indivizi cu risc crescut pentru a face BC, EP, BPCO. La aceste persoane următoarele măsuri profilactice sunt utile: întreruperea fumatului, diminuarea expunerii la alţi iritanţi bronşici

profesionali şi de mediu, tratamentul corect al infecţiilor acute bronşice, al focarelor de infecţie situate la nivelul căilor aeriene extratoracice, al refluxului gastroesofagian, sfatul genetic.

La bolnavi cu BC, EP şi BPCO tratamentul vizează următoarele obiective: reducerea iritaţiei bronşice şi a cantităţii de mucus bronşic, tratamentul infecţiilor acute bronşice, creşterea eliminării secreţiilor bronşice, tratamentul bronhodilatator. La mijloacele terapeutice care vizează aceste obiective se adaugă şi alte măsuri de tratament care se adresează unor situaţii clinice particulare: corticoterapia, oxigenoterapia prelungită, terapia fizicală şi terapia complicaţiilor.

A. **Reducerea iritaţiei bronşice** şi a cantităţii de mucus.

1. Întreruperea fumatului este utilă la orice vârstă; prin această măsură producţia de mucus şi rata de scădere a VEMS-ului se micşorează. Sevrajul tabagic se poate uşura utilizând gumă de mestecat cu nicotină, plasturi cu nicotină sau cu clonidină. Sunt utile materialele educative, elaborarea unor programe specifice contra fumatului, chiar hipnoza. Întreruperea fumatului, chiar la o vârstă mai înaintată (60-65 ani), este un mijloc terapeutic profilactic şi curativ fundamental în BPCO.

2. Eliminarea din mediu a factorilor poluanţi: în special a prafului şi a diverşilor aerosoli (insecticide, deodoranţi, spray-uri pentru păr etc.) diminuă de asemenea iritaţia bronşică şi poate întârzia progresia bolii.

3. Profilaxia infecţiilor virale şi bacteriene este o măsură utilă, în special în bronşita obstructivă sau astmatiformă sau la persoanele cu complicaţii pulmonare sau cardiace repetate. Ea se realizează prin:

- vaccinarea anuală antigripală;
- vaccinarea antigripală din timpul epidemiilor sau tratament profilactic antiviral (amantadină);
- eventual vaccinare antipneumococică la 4-6 ani;
- tratamentul focarelor de infecţii de la nivelul gurii şi al căilor respiratorii extratoracice.

Amigdalectomia este necesară numai dacă focarul amigdalian este supurat sau infecţia repetată nu poate fi controlată cu antibiotice. Uneori, după o amigdalectomie intempestivă se poate agrava sindromul obstructiv sau declanşa un atac de astm bronşic.

4. Tratamentul refluxului gastroesofagian

B. **Tratamentul infecţiilor acute bronşice** virale şi bacteriene.

Indiferent de tipul bronşitei (recurent purulentă, obstructivă etc.) şi de asocierea lor cu EP, bronşitele acute la aceşti bolnavi sunt cauzate de obicei de *Haemophilus influenzae, branhamella catarrhalis*, pneumococ, *mycoplasma pneumoniae* şi rinovirusuri şi trebuie tratate prompt şi cât mai eficient.

Tratamentul bronşitelor acute virale se face prin măsuri generale şi prin măsuri specifice (vezi capitolul „Traheobronşitele acute"). Deoarece o bronşită acută virală se complică frecvent cu una bacteriană este indicată administrarea unui antibiotic antibacterian de la primele semne de infecţie acută de căi respiratorii superioare.

Tratamentul bronşitei acute bacteriene la aceşti bolnavi se face cu antibiotice active pe germenii găsiţi mai frecvent în suprainfecţiile bacteriene: Ampicilină, Amoxicilină, Eritromicină, Tetraciclină sau Doxiciclină, Biseptol. Tratamentul trebuie început odată cu primele semne de infecţie acută respiratorie de căi aeriene superioare sau de bronşită, deoarece numai un tratament precoce scurtează durata puseului bronşitic acut. Administrarea antibioticului durează 7-10 zile. Ca antibiotice de rezervă se folosesc aminoglicozidele (gentamicină), cefalosporinele sau cloramfenicolul.

Prescrierea antibioticelor conform antibiogramei efectuată pe culturi de spută este rezervată, de obicei, unor situaţii speciale: pneumonie asociată unei suprainfecţii bronşice; ineficienţa tratamentului efectuat empiric, la bolnavii recent spitalizaţi trataţi cu antibiotice sau care au fost îngrijiţi în servicii de terapie intensivă respiratorie; la bolnavii imunodeprimaţi şi la cei deprimaţi imunologic (boli maligne, tratament cu doze de Prednison mai mari decât 40 mg/24 ore). Pacienţii cu fibroză chistică fac bronşite sau pneumonii cu pseudomonas, hemophilus sau stafilococ auriu, ceea ce impune o antibioterapie adecvată. Deoarece în fibroza chistică, stafilococul auriu poate să nu crească în culturile sputei datorită competiţiei cu pseudomonas, antibioterapia trebuind să vizeze ambele microorganisme în acelaşi timp. Exacerbările uşoare pot fi tratate cu terapie orală sau în aerosoli.

C. **Creşterea eliminării secreţiilor bronşice**. Acest obiectiv trebuie urmărit în toate tipurile de boală şi poate fi singurul tratament în bronşita simplă.

Se obţine cu:

– hidratare corectă, de obicei per os;

– aerosoli cu apă distilată şi ser fiziologic (beneficiu îndoielnic);

– mucoliticele ameliorează *clearance*-ul sputei, rup dopurile de mucus şi reduc disconfortul toracic produs de tuse: acetil cisteina în aerosoli şi per os, brofimenul sau bromhexinul în picături sau tablete, soluţie de bicarbonat de sodiu în inhalaţii;

– expectorantele orale: glicerolguaiacolat sau guaiafenezină (trecid soluţie sau tablete) şi soluţia de iodură de potasiu (IK 10 g, apă 250 g, sirop 50 g, 3-4 linguri pe zi sau IK sol. saturată 10 pic. x 3 ori pe zi) au efecte variabile, unele sunt scumpe (glicerolguaiacolatul), iar altele toxice (soluţia saturată de iodură de potasiu);

– igiena şi fizioterapia bronşică se realizează prin drenaj postural (dacă bolnavul elimină mai mult de 30 ml spută pe zi) sau tapotaj toracic dacă tusea e neproductivă; de asemenea bolnavul trebuie învăţat să tuşească eficient;

– în fibroza chistică se reuşeşte fluidificarea secreţiilor bronşice cu ajutorul DN-azei sintetice, dar costul acestui tratament este mare.

D. **Tratamentul bronhodilatator** utilizează 3 categorii de medicamente: simpaticomimetice, derivaţi de teofilină şi anticolinergice. Tratamentul se adresează sindromului obstructiv cronic din bronşita cronică obstructivă şi bronşita astmatiformă. El trebuie individualizat atât în ceea ce priveşte medi-

camentul sau asocierile medicamentoase folosite cât şi în ceea ce priveşte doza sau calea de administrare. De foarte multe ori absenţa răspunsului bronhodilatator la o doză unică de drog simpaticomimetic sau anticolinergic nu exclude ameliorarea sindromului obstructiv după o perioadă de 2-3 săptămâni de administrare a aceluiaşi medicament.

Medicaţia simpaticomimetică utilizează stimulatoare de receptori β_2 de generaţia a 2-a (albuterol, fenoterol) sau de primă generaţie (metaproterenol, orciprenalină, terbutalină etc.).

– Albuterolul (Salbutamol, Ventolin, Sultanol) se administrează în inhalaţii (0,1 mg/puf la 4-6 ore) sau în tablete (2 mg x 3-4 ori/zi).

– Fenoterolul (Berotec) se aplică inhalator (0,2 mg/puf x 4-6 ori/zi).

– Metaproterenolul (Alupentul), Orciprenalina (Astmopent), Terbutalină (Bricanil), izoetharină, pirbuterolul şi bitolterolul pot fi folosite pe cale inhalatorie, 4-6 administrări pe zi.

Se preferă administrarea inhalatorie, cu o tehnică adecvată. Introducerea unor dispozitive de dirijare a aerosolilor („spacer“) cuplată pe inspirul bolnavului a ameliorat eficienţa acestei medicaţii.

Efectele secundare ale simpaticomimeticelor rămân importante la aceşti bolnavi (hipopotasemie, aritmii cardiace, tahifilaxie), astfel încât în numeroase cazuri este necesară o terapie alternativă.

Medicaţia anticolinergică, prin efectul său bronhodilatator şi de reducere a secreţiei mucoase, tinde să treacă în prezent ca medicaţie de primă treaptă în tratamentul sindromului obstructiv din BC şi BPCO. Se preferă bromura de ipratropium (Atrovent) cu efecte secundare minime şi bine suportată de bolnavii cu cord pulmonar sau cardiopatie ischemică. Doza este 0,18 mg/puf, 2 pufuri x 4 ori/zi.

Derivaţii de teofilină. Se administrează de obicei asociaţi cu simpaticomimetice sau cu anticolinergice sub 2 forme: intravenos şi per os. Concentraţia plasmatică eficace de 8-12 µg/ml se atinge după doze variabile, strict individualizate.

Preparatul i.v. (miofilin 0,240 g pe fiolă) se prescrie la bolnavii cu sindrom obstructiv sever. Doza de încărcare este de 5-6 mg/kilocorp – dacă bolnavul nu a mai primit anterior teofilină sau de 2,5 mg/kg dacă bolnavul a mai luat teofilină recent – şi se administrează i.v. lent în 30 minute. În continuare doza de întreţinere este de 0,4 mg/kg/oră pentru pacientul cu BPCO şi de 0,2 mg/kg/oră, în cazul asocierii insuficienţei cardiace sau pneumoniei.

Per os se pot administra preparate cu resorbţie rapidă (miofilin, eufilin) sau lentă (teofilină retard) în doze zilnice iniţial de 300-400 mg pe zi, crescându-se cu 100 mg pe zi la 3 zile până la o doză maximă de 10 mg/kilocorp/24 ore. Preparatele retard asigură bolnavului o protecţie mai bună pe perioada somnului de noapte.

Ameliorarea după bronhodilatatoare se apreciază clinic (reducerea dispneei, ameliorarea expirului şi diminuarea numărului ralurilor sibilante) şi prin măsurarea VEMS-ului şi a capacităţii vitale care cresc.

E. **Corticoterapia**. Corticoterapia se adresează numai unei părţi din bolnavi. Este vorba de bolnavii cu bronşită cronică obstructivă, bronşită cronică astmatiformă şi cu BPCO, care au sindrom obstructiv sever şi insuficienţă respiratorie cu sau fără cord pulmonar decompensat. Evoluţia EP este practic puţin influenţată de corticoterapie.

Corticoterapia are următoarele indicaţii în B, EP, BPCO.

1. Răspuns parţial sau nesatisfăcător la tratamentul bronhodilatator.
2. VEMS sub 1 l/sec. şi indicele Tiffneau sub 60% din valoarea prezisă.
3. Insuficienţa respiratorie severă.

În primele două eventualităţi se administrează prednison 40 mg/24 ore, timp de 2-4 săptămâni. Ameliorarea VEMS-ului cu >15% presupune un test terapeutic favorabil şi impune continuarea prednisonului, cu scăderea lentă a dozelor zilnice (1/2-1 tb. la 7-15 zile) până la doza minimă eficace. Dacă doza de întreţinere este mai mare de 10-15 mg/zi se impune înlocuirea prednisonului, cel puţin a cantităţii zilnice care depăşeşte 10 mg, cu corticoterapie topică în aerosoli: Beclomethazone (Becotide) sau Dexamethazon nicotinat (Auxiloson) (vezi „Tratamentul astmului bronşic“). Unii pneumologi recomandă un tratament de lungă durată cu corticoizi în doze zilnice mici pentru a întârzia declinul VEMS-ului.

Corticoizii i.v. sunt rezervaţi tratamentului insuficienţei respiratorii cu hipoxemie severă şi hipercapnie. Se administrează hemisuccinat de hidrocortizon 500-1 000 mg/24 ore sau metilprednisolon 0,5 mg/kgcorp la 6 ore timp de 3 zile.

Corticoterapia se poate asocia la tratamentul bronhodilatator.

F. **Alte mijloace de tratament**

1. *Oxigenoterapie prelungită* (18 ore/zi, continuu) este indicată când PaO_2 </=55 mmHg şi SaO_2 </=80% în repaus, la efort sau în timpul somnului sau când se găsescsemne de hipertensiune pulmonară, cord pulmonar sau tulburări neuropsihice secundare insuficienţei respiratorii. Oxigenul se administrează în concentraţie de 24-28% şi cu un debit de 1-2 litri/min.

Oxigenoterapia continuă nu este eficientă la bolnavii care continuă să fumeze (poliglobulia nu scade, iar concentraţia de COHb>3%).

2. Este necesar *tratamentul specific al complicaţiilor bronşice şi EP:* infecţii respiratorii, hipertensiune arterială pulmonară şi CP cronic.

3. *Terapia fizicală*, gimnastica medicală, reabilitarea psihosocială şi terapia ocupaţională sunt aspecte care ameliorează toleranţa la efort şi psihică a bolii şi calitatea vieţii acestor bolnavi.

4. *Alimentaţia* trebuie să fie echilibrată, să ofere o raţie calorică adecvată greutăţii şi fără exces de carbohidraţi (producţie crescută de CO_2).

În general bolnavii cu BPCO au o greutate corporală <90% din greutatea ideală. Astfel, 25% din bolnavii cu BPCO şi 50% din bolnavii cu BPCO spitalizaţi au o stare de nutriţie proastă.

Aceasta se asociază cu o funcţie redusă a muşchilor respiratori şi o mortalitate crescută.

5. În deficitul de α_1 antitripsină (emfizemul panacinar sever) se administrează săptămânal sau lunar α_1 antitripsină i.v. sau în aerosoli.

În *fibroza chistică* α_1 antitripsină se administrează în aerosoli în puseele acute de infecţie bronhopulmonară.

În ultimii ani s-au elaborat preparate care conţin inhibitorul epitelial bronşic al proteazelor leucocitare, obţinut printr-o tehnică recombinantă.

6. În ultimii 10-15 ani se practică *transplantul unui singur plămân* sau a doi plămâni pentru emfizemul şi BPCO avansate (VEMS<20% din valorile prescrise, hipoxemie cronică cu oxigenoterapie continuă şi/sau hipercapnie, hipertensiune arterială pulmonară). Statisticile arată că aceste 2 boli constituie aproximativ 40% din indicaţiile transplantului pulmonar şi că supravieţuirea bolnavului este de aproximativ 60% după 3 ani şi în unele centre de 75-80%. Supravieţuirea bolnavului cu emfizem şi BPCO după transplantul pulmonar are o durată mai lungă decât a bolnavilor cu hipertensiune pulmonară primitivă sau fibroză pulmonară interstiţială.

7. Alte terapii.

Folosirea Ibuprofenului ca terapie antiinflamatorie în fibroza chistică, în scopul încetinirii progresiei bolii, este consemnată în unele studii, iar terapia genică în această boală nu este încă o opţiune realistă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

*** American Thoracic Society – Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease, *Am.J.Resp.Crit.Care Med.*, 1995, 152, 78-121.

CALLAHAN C. et al. – Oral corticosteroids therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis, *Ann.Intern.Med.*, 1991, 114, 216-223.

HONIG E.G. et al. – Chronic bronchitis, Emphysema and airways obstruction În „Harrison's Principles of Internal Medicine", Ed. By Fauci AS et al, 14th Edition, Mc Graw-Hill, 1998.

JANSEN H.M. et al. – Predisposing conditions to bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease, *Am.J.Resp.Crit. Care Med.*, 1995, 151, 2 073-2 081.

KIM W.D. et al. – Centrilobular and panlobular emphysema in smokers. Two distinct morphologic and functional entities, *Am.Rev.Respir.Dis.*, 1991, 144, 1 385-1 390.

O'DONOHUE W.J.Jr. – Home oxygen therapy, *Med.Clin.North Am.*, 1996, 80, 611-622.

OSWALDO-MAMMOSER H. et al. – Prognostic factors in COPD patients receving long – term oxygen therapy, *Chest*, 1995, 107, 1 193-1 199.

SILVERMAN E.K. et al. – Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease, *Med.Clin.North.Am.*, 1996, 80, 501-522.

ZIMENT I. – Pharmacologial therapy of obstructive airway disease, *Clin.Chest.Med.*, 1990, 11, 461-486.

CAPITOLUL III

PNEUMONIILE

Prof. Dr. L. GHERASIM

Generalităţi ... 48
Clasificarea pneumoniilor ... 48
Patogenie ... 51
Pneumonii bacteriene ... 56
Pneumonia pneumococică ... 56
Etiopatogenie ... 56
Morfopatologie ... 57
Tablou clinic ... 59
Explorarea paraclinică ... 60
Diagnostic ... 61
Evoluţie. Complicaţii ... 62
Tratament ... 66
Pneumonia stafilococică ... 69
Etiologie ... 69
Patogenie ... 69
Morfopatologie ... 70
Tablou clinic ... 70
Diagnostic ... 71
Evoluţie. Complicaţii ... 72
Tratament ... 72
Pneumonii cu germeni gramnegativi 73
Generalităţi ... 73
Pneumonia cu Klebsiella pneumoniae ... 75
Etiologie ... 75
Morfopatologie ... 76
Tablou clinic ... 76
Diagnostic ... 76
Evoluţie ... 76
Complicaţii ... 77
Tratament ... 77
Pneumonia cu Haemophilus influenzae ... 78
Tablou clinic ... 78
Diagnostic ... 78
Tratament ... 78
Pneumonia cu Pseudomonas aeruginosa ... 78
Patogenie ... 79
Morfopatologie ... 79
Tablou clinic ... 79
Diagnostic ... 79
Tratament ... 80
Pneumonia cu Legionella pneumophila ... 80
Etiologie ... 80
Tablou clinic ... 81
Diagnostic ... 82
Tratament ... 82
Pneumonii cu germeni anaerobi ... 83
Etiologie ... 84
Tablou clinic ... 84
Diagnostic ... 85
Tratament ... 86
Pneumonii în infecţii virale ... 87
Varicela ... 88
Rujeola ... 89
Pneumonia din gripă ... 89
Etiopatogenie ... 90
Pneumonia virală primară ... 91
Pneumonia bacteriană secundară 92
Pneumonia mixtă virală şi bacteriană ... 93
Pneumonia în infecţii cu Chlamidii 94
Etiologie. Patogenie ... 94
Morfopatologie ... 95
Tablou clinic ... 95
Explorări paraclinice ... 95
Evoluţie. Complicaţii ... 96
Tratament ... 96
Febra Q ... 96
Etiologie. Patogenie ... 96
Tablou clinic ... 97
Complicaţii ... 98
Tratament ... 98
Pneumonia cu Mycoplasma pneumoniae ... 98
Etiologie. Patogenie ... 99
Tablou clinic ... 100
Examenul radiologic ... 100

Evoluţie. Complicaţii 101
Tratament 102
Pneumonii nosocomiale 102
Epidemiologie 102
Etiologie. Patogenie 103
Diagnostic 105
Tratament 106
Pneumonii în condiţii de imunitate compromisă 109
Pneumocystis carinii 111
Etiogenie. Patogenie 111
Tablou clinic 112
Examenul radiologic 112
Diagnostic 112
Tratament 113
Prevenirea 114
Determinări pulmonare în infecţia cu virus citomegalic 114
Pneumonia cu VCM 114
Examenul radiologic 115
Diagnostic 115
Evoluţie 116
Tratament 116
Bibliografie selectivă 116

GENERALITĂŢI

Definiţii. Pneumoniile sunt boli pulmonare inflamatorii acute, de etiologie foarte diversă, infecţioasă şi neinfecţioasă, caracterizate prin alveolită exsudativă şi/sau infiltrat inflamator interstiţial. Ele realizează, cel mai adesea un tablou clinico-radiologic de condensare pulmonară.

Când procesul inflamator, cu acumulare de exsudat fibrinocelular în alveolele pulmonare are localizare lobară sau segmentară se vorbeşte de *pneumonie lobară* (sau segmentară). *Bronhopneumonia*, termen mai ales clinic şi radiologic, este o formă de pneumonie lobulară, în care procesul inflamator cuprinde de obicei mai mulţi lobuli şi bronşiolele aferente, procesul patologic evoluând în multiple focare diseminate, aflate în stadii diferite de evoluţie. Uneori focarele bronhopneumonice pot conflua, realizând aspect „pseudolobar". Termenul de *pneumonie interstiţială* desemnează afecţiuni pulmonare acute în care leziunea inflamatorie este dispusă interstiţial, peribronhovascular, fără excluderea unei participări alveolare. Din ce în ce mai folosit este termenul de *pneumonită*, care în sens larg are acelaşi înţeles cu termenul de pneumonie, fără ca el să precizeze tipul anatomic şi topografia leziunilor.

CLASIFICAREA PNEUMONIILOR

Se face în principal pe *criterii de etiologie*, întrucât etiologia este direct legată de modalităţile de terapie eficientă (tabelul I).

TABELUL I

Clasificarea etiologică a pneumoniilor

Pneumonii bacteriene
Streptococcus pneumoniae
Staphylococcus aureus
Streptococcus pyogenes
Klebsiella pneumoniae (B. Friedlander)
Alţi germeni gramnegativi: *Pseudomonas aeruginosa* (B. piocianic), *Escherichia coli*, Proteus, *Serratia*

TABELUL I *(continuare)*

Haemophilus influenzae
Bacteroides fragilis şi alţi germeni anaerobi
Legionella pneumophila
Mycobacterium
Germeni care determină rar, în prezent, pneumonii:
Bordetella pertussis
Salmonella typhi şi *para typhi*
Brucella abortus şi *melitensis*
Pasteurella pestis şi *Pasteurella tularensis*
Baccillus anthracis

Pneumonii virale

Virusuri gripale şi paragripale
Varicela
Rujeola
Virusul sinciţial respirator
Adenovirusuri
Enterovirusuri
Virusuri herpetice
Virusul citomegalic
Virusul Epstein-Barr

Pneumonii determinate de Clamidii

Chlamidia psittaci
Chlamidia trachomatis

Pneumonii determinate de rickettsii

Coxiella burnetti (febra Q)

Pneumonii determinate de mycoplasme

Mycoplasma pneumoniae (agentul Eaton)

Pneumonii fungice

Actinomyces israeli (actinomicoza)
Coccidioidomycosis (coccidioidomicoza)
Aspergillus fumigatus (aspergiloza)
Histoplasma capsulatum (histoplasmoza)
Candida albicans (candidoza)

Pneumonii determinate de protozoare

Pneumocystis carinii

Pneumonii neinfecţioase

O parte din pneumoniile prin aspiraţie
Pneumonii toxice (gaze toxice, vapori nitroşi, hidrocarburi volatile, compuşi chimici ai unor metale)
Pneumonia lipoidică
Pneumonia prin iradiere

Definind pneumoniile într-o accepţiune largă, ele pot fi clasificate, sub raport etiologic, în 2 mari grupe: a) *pneumonii infecţioase*, de departe cele mai frecvente (bacterii, virusuri, mycoplasme, fungi etc.); b) *pneumonii neinfecţioase*, foarte rare, determinate de agenţi chimici, fizici sau prin uleiuri aspirate.

Pneumoniile, indiferent de etiologia lor, sunt o cauză majoră de morbiditate, în teritoriu şi în spital, pentru toate vârstele. Cu toate progresele făcute în terapia etiologică (antibioterapie) ele constituie şi o cauză importantă de mortalitate la adulţi şi la vârstele extreme. În S.U.A., pneumoniile reprezintă a cincea cauză de mortalitate, cu aprox. 34/100 000 locuitori, pe când în Mexic mortalitatea este de 141/100 000 locuitori.

Deşi există o diversitate etiologică foarte mare, totuşi *pneumoniile bacteriene* par de departe cele mai numeroase, cel puţin în ţara noastră, întrecând cu mult *pneumoniile virale*. Există însă diferenţe nete de spectru etiologic, în raport cu zona geografică (în S.U.A. predomină pneumoniile virale sau atipice), dar şi cu mediul în care a fost contractată infecţia şi pneumonia. Astfel, etiologia *pneumoniilor adultului contractate în afara mediului de spital (community acquired pneumonia)* este dominată de *S. pneumoniae*, dar cu o frecvenţă semnificativă sunt implicaţi şi *Klebsiella*, Stafilococul, virusurile şi Mycoplasma. Şi pentru această categorie, datele statistice sunt extrem de dispersate, chiar în aceeaşi ţară, dependent de perioada anuală când se efectuează studiul şi de rigurozitatea metodelor folosite pentru identificarea etiologiei pneumoniei. Atrage atenţia faptul, atât în statisticile din anii 1980, cât şi în studii mai recente, că la aprox. 1/3 din pneumonii, nu pot fi identificaţi germeni patogeni cauzali, folosind metodele de laborator din spitale.

TABELUL II

Prevalenţa microorganismelor care produc pneumonii câştigate în comunitate (contractate în afara spitalului) – după Blinkhorn R. J. Jr. (1998)

Agent patogen	*Procent cazuri % (mediu)*
Streptococcus pneumoniae	39
Haemophilus influenzae	10
Legionella (specii)	5
Bacili aerobi gramnegativi	4
Virusuri, inclusiv v. influenza	4
Staphylococcus aureus	3
Germeni necunoscuţi	30

Pneumoniile survenite în mediu de spital (pneumonii nosocomiale) au un alt spectru etiologic, fiind determinate în principal de germeni gramnegativi (*Pseudomonas, Coli, Klebsiella, Proteus*), dar şi de stafilococ, *Haemophilus*, germeni anaerobi, *Legionella* şi virusuri (v. sinciţial respirator, v. gripale etc.). Precizarea etiologiei pneumoniilor nosocomiale are o importanţă extremă, dată fiind implicarea „tulpinilor de spital", în general „selectate" şi rezistente, din ce în ce mai mult, la tratamentul antibiotic.

Studiul pneumoniilor nosocomiale a căpătat o importanţă deosebită, atât datorită particularităţilor etiologice şi de teren, cât şi gravităţii şi problemelor diagnostice şi terapeutice pe care le ridică.

Pneumoniile la persoane cu imunitate deprimată, şi în special în cazul infecţiei HIV, au un spectru etiologic particular. Cele mai frecvente pneumonii sunt produse de *Pneumocystis carinii, Mycobacterium tuberculosis,*

S. pneumoniae şi *H. influenzae*. Alte etiologii posibile, dar mai rare, sunt virale, parazitare sau fungice.

PATOGENIE

Germenii patogeni pot ajunge la nivelul plămânului pentru a produce pneumonii pe 4 căi: 1) aspirarea microorganismelor care colonizează orofaringele; 2) inhalarea aerosolilor infectanţi; 3) diseminarea hematogenă de la o localizare extrapulmonară şi 4) inoculare directă.

Aspirarea microorganismelor care colonizează orofaringele reprezintă mecanismul principal de producere a pneumoniilor. În cavitatea bucală se găsesc normal un număr mare de microorganisme, care colonizează şi nasofaringele. Flora anaerobă (*Bacteroides* şi *Fusobacterium*), predomină faţă de cea aerobă (în special streptococi), cu un raport de 10:1.

Secreţia mucosală şi competiţia microbiană împiedică colonizarea florei; substanţele prezente în mucus şi salivă sunt direct toxice faţă de microorganisme (ex. lizozime), reduc creşterea microbiană (ex. lactoferina) sau blochează aderenţa lor (ex. IgA).

Persoanele sănătoase, dar mai ales cele în condiţii debilitante, au tranzitor germeni patogeni în nasofaringe sau orofaringe, care pot fi aspiraţi. Cei mai frecvenţi patogeni întâlniţi sunt *S. pneumoniae, S. pyogenes, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae* şi *Moraxella (Branhamella) catarrhalis*. La persoanele cu gingivite, paradentoze şi proteze dentare predomină patogeni pulmonari anaerobi (ex. *Fusobacterium nucleatum*, streptococi anaerobi). În condiţii de boli severe (ex. neoplazii), diabet, alcoolism, spitalizări repetate, intubaţie traheală prelungită, sonde nasogastrice pentru aspiraţie sau alimentaţie etc. orofaringele este colonizat cu bacili aerobi gramnegativi.

Aspiraţia secreţiilor orofaringiene în căile aeriene se produce relativ frecvent la persoanele sănătoase, în timpul somnului. Aspiraţia secreţiilor este însă extrem de frecventă la alcoolici, pacienţi cu accidente vasculare cerebrale, în timpul anesteziei generale sau la bolnavii cu ventilaţie asistată. Reducerea reflexului de tuse creşte riscul de pneumonie, ca şi atenuarea activităţii mucociliare.

Inhalarea aerosolilor infectanţi explică, în primul rând, producerea infecţiei pulmonare tuberculoase, dar şi determinările pulmonare din infecţiile virale (ex. gripa), febra Q, legionelloză, psitacoză. Aerosolii infecţioşi produşi de tuse, strănut sau surse din mediu conţin particule de dimensiuni variabile, între 1 μm şi 100 μm. Aproape toate particulele mai mari de 10 μm sunt oprite, prin filtrare în nas; cele între 4 μm şi 10 μm se depozitează, în principal în căile aeriene. superioare sau intrapulmonare şi numai particulele mai mici de 5 μm ajung la alveole şi iniţiază infecţia pulmonară. Severitatea infecţiei depinde de virulenţa germenilor şi mecanismele de apărare locale şi umorale.

Diseminarea hematogenă de la un focar extrapulmonar reprezintă o eventualitate mai rară de infecţie pulmonară. Tromboflebitele de cateter, trombo-

flebitele septice (periferice, pelvine, jugulare, cerebrale), administrarea de droguri i.v. la toxicomani, stările septice variate sunt condiţii care pot produce infecţii pulmonare metastatice, însoţite sau nu de endocardită de cord drept.

Inocularea directă a plămânului cu germeni (traumatisme, manevre endotraheale sau puncţii transtoracice) sau difuziunea contiguă de la un focar infecţios adiacent (mediastinită, abces subfrenic) sunt eventualităţi rare de producere a pneumoniilor.

Cu toată „agresiunea potenţială" la care este supus plămânul, el posedă *mecanisme de apărare* eficiente, dispuse de-a lungul întregului tract respirator, care elimină sau neutralizează microorganismele, particulele şi noxele gazoase inhalate cu aerul respirator sau aspirate din secreţiile orofaringiene. Deşi există floră abundentă în căile aeriene superioare, în condiţii normale, sub laringe şi în căile aeriene inferioare nu se găsesc germeni. Tractul traheobronşic îşi pierde sterilitatea în condiţii de scădere importantă a mecanismelor de apărare pulmonară, ca de exemplu în bronşita cronică, bronşiectazii, cancer pulmonar sau în situaţii patologice cu imunitate deprimată.

Mecanismele de apărare faţă de infecţiile respiratorii sunt multiple: mecanice, secretorii, celulare (tabelul III).

TABELUL III

Mecanismele de apărare faţă de infecţiile respiratorii

Mecanice:	
	Pasajul nazal, perii nazali, tusea, strănutul, *clearance*-ul mucociliar
Secretorii:	
	Mucus, lizozim, lactoferin şi transferina
	Fibronectina, surfactant, complement
	Imunoglobuline (secretorii IgA, serice)
Celulare:	
	Macrofage alveolare, răspuns inflamator (neutrofile, monocite)
	Răspunsuri imune specifice (imunitate umorală, imunitate mediată celular – limfocite T, citokine)

Unele elemente de apărare antiinfecţioasă sunt extrem de importante.

Aparatul mucociliar, dispus din nasofaringe până la nivelul bronhiolelor terminale, constituie un sistem biologic complex care deplasează mucusul spre orofaringe, de unde este înghiţit sau expectorat. Epiteliul ciliat este acoperit de 2 straturi de lichide: o fază apoasă, în jurul cililor şi un strat de mucus. Constituentele majore ale mucusului sunt complexe glicoproteice (mucine) care conţin locusuri de legare pentru adezine bacteriene. Microorganismele oprite în stratul de mucus nu mai pot ajunge la celulele epiteliale şi sunt îndepărtate prin activitatea ciliară. Funcţia de *clearance* mucociliar poate fi inhibată de infecţiile acute care lezează aparatul ciliar, de inflamaţiile cronice ale căilor aeriene (bronşita cronică, bronşiectazii), datorită pierderii epiteliului ciliat sau modificărilor de vâscozitate a mucusului sau în diskinezia ciliară primară şi sindromul de cili imobili.

Secreţiile antimicrobiene din tractul respirator reduc legarea microorganismelor de mucoasa respiratorie, au o activitate antimicrobiană directă sau

facilitează interacţiunea agenţilor infecţioşi cu fagocitele. Lizozimul are efect bactericid şi interferă cu fixarea bacteriilor pe epiteliu. Lactoferina şi transferina sunt proteine care leagă fierul, reduc un element nutritiv esenţial pentru microorganismele invadante şi au efect microbicid direct faţă de unele bacterii. Fibronectina influenţează interacţiunea microorganismelor cu celulele gazdei; ea este un receptor pentru flora normală grampozitivă din orofaringe, dar inhibă aderenţa epitelială a bacteriilor gramnegative. Reducerea secreţiei de fibronectină expune receptorii pentru bacilii aerobi gramnegativi pe suprafaţa celulelor epiteliale.

Imunoglobuline sunt prezente în secreţiile respiratorii, cu IgA predominante în căile aeriene superioare şi conductele aeriene şi IgG, mai prevalente în alveole.

Elementele celulare din căile aeriene şi plămân sunt esenţiale ca mecanisme de apărare. Macrofagele alveolare au proprietăţi fagocitare faţă de agenţii infecţioşi care ajung în spaţiul alveolar. În plus au un rol major în dirijarea răspunsurilor inflamatorii şi imune. Ele sunt celule pluripotente care reglează amplificarea mecanismelor de apărare pulmonară. Macrofagele alveolare produc lipide bioactive cu proprietăţi chemotactice şi imunoregulatorii, ca leucotriene B_4 şi prostaglandina E_2, precum şi un număr important de citokine (IL-8, IL-1, IL-6, TNF). De asemenea ele produc proteaze şi antioxidanţi care protejează plămânul de injuria microbiană şi inflamatorie. Funcţiile macrofagelor alveolare sunt scăzute prin fumul de tutun, alcool şi medicaţie imunosupresivă.

Când mijloacele de apărare locale ale plămânului sunt insuficiente în acţiunea antiinfecţioasă, atunci intervine un *răspuns inflamator*. Neutrofilele şi monocitele sunt mai eficace decât macrofagele alveolare în acţiunile fagocitară şi bactericidă, iar proteinele plasmatice contribuie la opsonizarea microorganismelor ca şi la amplificarea răspunsului inflamator.

Mijloacele de apărare pulmonare şi răspunsul inflamator sunt suplimentate de *răspunsurile imune* la antigenii microbieni. Răspunsul imun umoral (producerea de anticorpi specifici de către celulele B) este deosebit de important în apărarea gazdei faţă de patogenii extracelulari, ca pneumococul şi *H. influenzae*. Imunitatea mediată celular se referă la sensibilizarea celulelor T la antigenii microbieni, ducând la activarea macrofagelor şi răspunsurile citotoxice. Acest tip de imunitate este esenţial în răspunsul gazdei la infecţiile intracelulare, ca tuberculoza şi legionelloza.

Cu toată apărarea pulmonară diversificată, producerea unei pneumonii prin agenţi infecţioşi semnifică fie limitarea sau prăbuşirea mecanismelor de apărare, fie depăşirea acestora prin virulenţa deosebită a germenilor sau prin numărul lor foarte mare.

Terenul sau *gazda* pe care survine pneumonia joacă un rol esenţial, în aceeaşi măsură cu factorii etiologici, pentru că el influenţează mecanismele de apărare respiratorie, locale sau generale. Factorii de teren sunt factori favorizanţi, şi ei se regăsesc atât în formele comune de pneumonie, dar mai ales în formele grave, complicate sau prelungite. Identificarea factorilor favorizanţi, generali sau locali, poate fi de importanţă deosebită în tratamentul pneumoniilor.

Dintre factorii favorizanţi ai pneumoniilor şi infecţiilor respiratorii în general, unii necesită a fi subliniaţi (tabelul IV).

TABELUL IV

Factorii favorizanţi ai infecţiilor respiratorii

Fumatul, poluarea atmosferică
Vârsta
Consumul de alcool
Frigul (vasoconstricţia mucoasei arborelui traheobronşic)
Modificarea florei oro-naso-faringiene la bolnavi spitalizaţi, după tratamente antibiotice repetate, în servicii de terapie intensivă respiratorie
Staza pulmonară, hipoxia alveolară
Obstrucţia bronşică
Boli debilitante (ciroză hepatică, diabet zaharat, neoplazii, insuficienţă renală)
SIDA sau alte condiţii patologice cu imunitate deprimată sau compromisă (limfoame maligne, transplante de măduvă sau de organe, splenectomie, sindrom nefrotic etc.)
Medicaţie cortizonică prelungită şi/sau tratamente citostatice.

Fumatul este asociat cu creşterea incidenţei şi severitatea infecţiilor căilor respiratorii, inclusiv a pneumoniilor; el favorizează modificarea florei căilor respiratorii, reduce *clearance*-ul mucociliar şi apărarea celulară. Germenii patogeni, ca *S. pneumoniae* şi *H. influenzae* aderă mai puternic la epiteliul căilor respiratorii superioare la fumători şi colonizarea bacteriană a căilor respiratorii inferioare este mai prevalentă la fumători decât la nefumători. În plus, la fumători, *clearance*-ul mucociliar este afectat prin reducerea activităţii ciliare, modificarea de volum şi proprietăţile vâscoelastice a secreţiilor, iar activitatea antimicrobiană a macrofagelor alveolare este diminuată.

Vârsta avansată constituie un factor favorizant pentru pneumonii, adesea cu evoluţie complicată. Mecanismele de apărare pulmonară la vârstnici sunt compromise de defectele legate de vârstă în *clearance*-ul mecanic şi în imunitatea umorală şi cea mediată celular. Bolile cronice asociate bătrâneţii (insuficienţă cardiacă, diabetul zaharat, denutriţia, cancerul, afecţiunile neurologice etc.) sunt factori de risc suplimentari.

Alcoolismul este un factor clasic favorizant al pneumoniilor; pneumoniile la alcoolici sunt mai frecvente şi mai severe. Colonizarea orofaringelui cu bacterii gramnegative se întâlneşte la aprox. 50% din alcoolici, comparativ cu 14-18% la persoanele de control. Alcoolicii aspiră frecvent germenii din orofaringe din cauza relaxării musculaturii faringiene şi reducerii închiderii reflexe a glotei. Diminuarea reflexului de tuse şi a activităţii mucociliare reduc suplimentar *clearance*-ul mecanic al materialului aspirat. De asemenea, la alcoolici, activitatea antimicrobiană a macrofagelor alveolare şi a neutrofilelor este redusă.

Bolile severe şi îngrijirile medicale în stările critice cresc frecvenţa şi severitatea pneumoniilor, atât prin scăderea mecanismelor de apărare (prin boala de bază) precum şi prin eventualele intervenţii terapeutice în unităţile de terapie intensivă (vezi capitolul „Pneumoniile nosocomiale").

Pneumonia este cea mai comună şi mai severă infecţie în *neoplazii* şi frecvent cauza de deces la canceroşi. Mecanismele de apărare respiratorie ale pacienţilor cu neoplazii pot fi compromise prin efectele directe ale neoplaziei, prin tratamentele efectuate, precum şi prin suferinţele cronice asociate.

La bolnavii cu neoplazii, există o predispoziţie de colonizare a orofaringelui cu bacterii gramnegative, în special când pacienţii sunt spitalizaţi pentru chimioterapie sau sunt trataţi cu antibiotice. La infecţia pulmonară poate contribui esenţial leucopenia (prin chimioterapie sau infiltrare medulară), mucositele produse de chimioterapia toxică sau radiaţii. Răspunsurile imune pot fi compromise în cancer şi în limfoproliferările maligne, prin boala însăşi sau prin terapia folosită. Afectarea imunităţii umorale explică riscul infecţiilor severe cu *S. pneumoniae* şi *H. influenzae*, precum şi infecţiile oportunistice cu herpesvirusuri, fungi, protozoare şi bacterii intracelulare.

Infecţia cu HIV a devenit una din condiţiile patologice cel mai frecvent asociate cu infecţii pulmonare oportunistice. Infecţia cu HIV afectează toate tipurile de răspuns imun; în plus intervenţiile terapeutice şi eventualele boli asociate favorizează infecţiile pulmonare. *Pneumocystis carinii, Mycobacterium tuberculosis, S. pneumoniae, H. influenzae* sunt germenii care produc cele mai frecvente infecţii pulmonare la persoanele HIV pozitive (vezi şi capit. „Pneumonii în condiţii de imunitate compromisă“).

Sub aspect patogenic se disting 2 tipuri de pneumonii:

1. *Pneumoniile primare* sunt pneumonii care se produc la persoane anterior sănătoase; ele sunt de tip lobar sau infiltrativ nesistematizat şi foarte rar îmbracă aspect bronhopneumonic.

2. *Pneumoniile secundare* sunt pneumonii la care operează în mod preponderent factorii predispozanţi sau o suprainfecţie bacteriană. Pneumoniile de acest tip survin ca o complicaţie a unor boli bronhopulmonare preexistente (bronşiectazii, tumoră pulmonară, fibroze pulmonare etc.), fie ca o complicaţie a unor infecţii virale respiratorii (ex. gripa, rujeola etc.), fie pe fondul unor stări patologice care generează condiţii locale de dezvoltare a pneumoniei (atelectazie, obstrucţie bronşică, stază pulmonară, bronhoaspiraţie, bronhoplegie etc.). Suprainfecţia pulmonară se poate face cu *bacterii endogene* (germeni condiţionat patogeni, prezenţi în mod obişnuit în căile respiratorii superioare) sau cu *bacterii exogene* (provenite de la persoane cu pneumopatii acute sau cronice, sau cu „tulpini de spital“ cu virulenţă mare şi rezistenţă la antibiotice uzuale sau floră care se găseşte pe obiectele din saloanele spitalului, pe instrumente sau aparatură medicală, în sistemele de ventilaţie artificială, umidificatoare, nebulizatoare).

Pneumoniile la persoanele cu imunitate deprimată, pneumoniile prin aspiraţie şi pneumoniile nosocomiale sunt tipuri speciale de pneumonii secundare, în condiţii etiopatogenice speciale.

3. *Pneumoniile metastatice* sunt pneumonii în care infecţia pulmonară se produce pe cale hematogenă, în cursul bacteriemiilor repetate sau septicemiilor (de ex. stafilococică). Pneumoniile produse prin mecanism metastatic au o incidenţă mică şi tablou clinic de bronhopneumonie; frecvent se complică cu empiem pleural.

Vor fi prezentate principalele tipuri etiologice de pneumonii, precum şi unele forme speciale de boală.

PNEUMONII BACTERIENE

PNEUMONIA PNEUMOCOCICĂ

Este prototipul şi principala cauză de pneumonie bacteriană din ţara noastră. În serii de cazuri reprezentative, *S. pneumoniae* produce între 15% şi 76% din toate pneumoniile câştigate în afara spitalului. Deşi incidenţa pneumoniei produsă de *S. pneumoniae* a scăzut foarte mult în ultimele decenii, datorită ameliorării condiţiilor generale de igienă şi administrării precoce de medicamente antimicrobiene în infecţiile respiratorii, totuşi ea rămâne o boală severă, mai ales la grupe selecţionate de bolnavi.

Epidemiologie. Incidenţa anuală a pneumoniei pneumococice este numai parţial cunoscută, din cauza dificultăţilor practice a diagnosticului bacteriologic şi prin neobligativitatea declarării bolii. Pneumonia apare sporadic, la persoane anterior sănătoase, dar posibil şi în mici epidemii în colectivităţi sau familie. Este mai frecventă la bărbaţi decât la femei, precum şi în anotimpurile reci şi umede (iarna, primăvara), atunci când numărul purtătorilor de pneumococ este maxim.

Pneumococul este un germene habitual al căilor respiratorii superioare, dar starea de purtător variază între 6% la adulţi şi 38% la copii. Rata purtătorilor scade cu avansarea în vârstă.

ETIOPATOGENIE

Etiologie. *Streptococcus pneumoniae* (pneumococul) este agentul etiologic al pneumoniei pneumococice. El este un germen grampozitiv, aşezat în diplo, lanceolat şi încapsulat. Capsula pneumococică conţine un polizaharid pe baza căruia au fost identificate peste 80 de tipuri. Tipurile 1, 2, 3, 6, 7, 14, 19 şi 23 determină aprox. 80% din pneumoniile cu pneumococ la adulţi. Serotipul 3 de pneumococ are o capsulă deosebit de groasă şi o agresivitate deosebită, producând pneumonii severe şi bacteriemie, în special la bătrâni sau bolnavi cu tare organice (diabet, alcoolism, boli pulmonare cronice etc.). Unele serotipuri, ca de ex. 6, 9, 19 şi 23 tind să fie rezistente la penicilină şi procentul de *S. pneumoniae* rezistent la penicilină este în creştere, fiind apreciat în prezent între 2% şi 25%.

Patogenie. Infecţia pulmonară cu pneumococ se face pe cale aeriană. Persoanele care fac pneumonie pneumococică sunt de obicei colonizate la nivelul orofaringelui cu germeni virulenţi, care, în condiţiile scăderii mecanismelor de apărare ale aparatului respirator, tranzitorii sau cronice, şi aspirării pulmonare de secreţii, dezvoltă modificări patologice tipice.

Pneumococii aspiraţi de la nivelul orofaringelui până la alveolele pulmonare, determină o reacţie inflamatorie, cu producerea unui exsudat alveolar

bogat în proteine, care permite proliferarea rapidă a germenilor şi răspândirea lor. Exsudatul alveolar infectat trece în teritoriile alveolare adiacente prin porii interalveolari descrişi de Cohn. Pe de altă parte exsudatul ajunge la nivelul bronhiilor, de unde este aspirat în alte teritorii pulmonare. În câteva ore se constituie o alveolită cu polimorfonucleare şi eritrocite, care cuprinde mai multe segmente sau un lob pulmonar. Într-un stadiu ulterior, macrofagele migrate în alveole împreună cu polimorfonuclearele realizează procesul de fagocitoză. Fagocitoza este dependentă de activarea complementului, pe cale alternă, de către componente ale peretelui microbian. Anticorpii anticapsulari specifici apar între a cincea şi a zecea zi de la infecţia pneumococică şi ei accentuează fagocitarea pneumococilor. Procesul de vindecare al leziunilor este complex, un rol important jucându-l macrofagele alveolare şi drenajul limfatic.

Drenajul limfatic al germenilor se realizează precoce în timpul infecţiei pulmonare. Dacă ganglionii limfatici regionali sunt depăşiţi, germenii pot să pătrundă în sânge realizând bacteriemii, întâlnite la 15-30% din bolnavi. Bacteriemia este mai frecventă în caz de infecţie cu serotipuri mai virulente (pneumococ tip 3) şi poate fi la originea unor metastaze septice (articulaţii, endocard, meninge, peritoneu).

Clasic, s-a considerat că factorul de virulenţă specifică a pneumococului ar fi reprezentat de capsulă. Capsula, prin ea însăşi, nu este toxică faţă de gazdă şi în toxicitate este incriminată astăzi o proteină intracelulară – pneumolizina – care este eliberată în timpul lizei bacteriene.

Deşi individul sănătos are o capacitate eficientă de apărare faţă de invazia pneumococică, o serie de factori care acţionează temporar sau de lungă durată pot interfera cu mecanismele de apărare respiratorie crescând susceptibilitatea la infecţii. Printre aceştia mai importanţi sunt: defecte în *clearance*-ul mucociliar, deficite de funcţie fagocitară, deficite de imunitate umorală, alcoolismul, neoplaziile, SIDA etc. (tabelul IV). Incidenţa pneumoniei pneumococice este de 5,5-5,7 ori mai mare printre pacienţii cu SIDA, decât în populaţia generală, ca de altfel şi recurenţa bolii. Expunerea la frig este un factor favorizant clasic, mecanismul implicat fiind alterarea metabolismului mucosal cu scăderea activităţii ciliare şi deprimarea secreţiei de anticorpi.

MORFOPATOLOGIE

Ca în toate infecţiile pulmonare produse prin mecanism de aspiraţie, pneumonia pneumococică afectează, tipic, regiunile inferioare sau posterioare ale plămânului. Localizarea la un singur lob sau la câteva segmente este tipică, dar afectarea multilobară se poate întâlni până la 30% din cazuri. Evoluţia procesului inflamator se desfăşoară tipic în 4 stadii, care sunt semnificativ scurtate şi modificate de tratamentul antibiotic.

a) *Stadiu de congestie* se caracterizează prin constituirea unei alveolite catarale, cu spaţiu alveolar ocupat de exsudat bogat în celule descuamate, rare neutrofile şi numeroşi germeni. Capilarele sunt hiperemiate, destinse, iar pereţii alveolari îngroşaţi.

b) *Stadiu de hepatizaţie roşie* se produce după 24-48 de ore. Plămânul în zona afectată se aseamănă în mare cu ficatul, are consistenţă crescută şi culoare roşie-brună. În spaţiul alveolar se găsesc fibrină, numeroase neutrofile, eritrocite extravazate şi germeni. Benzile de fibrină trec prin porii Cohn în alveolele adiacente, mascând arhitectura pulmonară subiacentă. Septurile alveolare prezintă edem, infiltrat leucocitar, eritrocite şi germeni. De regulă, leziunea de hepatizaţie se asociază cu pleurită fibrinoasă sau fibrinopurulentă.

c) *Stadiu de hepatizaţie cenuşie* marchează începerea procesului de rezoluţie a leziunii. Se produce un proces de liză şi dezintegrare a eritrocitelor şi leucocitelor, concomitent cu o intensă fagocitoză a germenilor de către macrofagele alveolare şi polimorfonucleare, şi liza reţelei de fibrină sub acţiunea enzimelor leucocitare.

d) *Stadiul final, de rezoluţie*, urmează cazurilor necomplicate. Exsudatul alveolar este digerat enzimatic şi este fie resorbit, pe cale limfatică, fie eliminat prin tuse. Structura alveolară normală se reface progresiv, prin intervenţia macrofagelor alveolare şi refacerea epiteliului alveolar. Vindecarea în mod normal, se face cu *restitutio ad integrum.*

Evoluţia clasică a procesului pneumonic poate fi complicată sub diverse aspecte:

1. Procesul inflamator evoluează spre supuraţie – *faza de hepatizaţie galbenă.* În această situaţie întâlnită mai ales în infecţia cu pneumococ tip 3, alveolele sunt pline de piocite, vasele nutritive sunt trombozate şi pereţii alveolari distruşi. Se constituie astfel o arie de supuraţie, distrugere tisulară şi formarea de abces, însoţite sau nu de empiem pleural.

2. Rareori resorbţia exsudatului alveolar întârzie şi se produce *organizarea sa,* prin intervenţia fibroblaştilor. În locul leziunii inflamatorii acute se constituie o zonă de „carnificare" şi amputare funcţională (pneumonie cronică).

3. *Diseminarea bacteriană,* prezentă inconstant în prima fază a pneumoniei, poate fi mai mare în cazul evoluţiei spre supuraţie. Astfel, pot apărea artrita, meningita, endocardita infecţioasă sau alte determinări septice.

Modificările morfologice stadiale din pneumonia pneumococică sunt însoţite de *tulburări fiziopatologice respiratorii, cardiovasculare* şi *sistemice,* a căror amploare este dependentă de întinderea condensării pulmonare, de agresivitatea bacteriană şi de statusul general al gazdei, înainte de infecţia pneumococică.

La nivelul zonei de alveolită exsudativă, ventilaţia pulmonară este suprimată, dar perfuzia este păstrată, ceea ce determină un efect de şunt şi hipoxemie. De regulă, există şi hipocapnie, prin hiperventilaţia zonelor sănătoase, ca răspuns la hipoxie. În pneumoniile masive sau bilaterale, sau în cele survenind pe o afectare pulmonară cronică cu disfuncţie ventilatorie, poate apărea un tablou de insuficienţă respiratorie acută, cu hipoxemie şi hipercapnie.

La persoane anterior sănătoase, pneumonia se însoţeşte de o reacţie cardiovasculară medie: tahicardie, normo- sau uşoară hipotensiune, circulaţie pe-

riferică adecvată cu extremităţi calde. În formele severe de boală sau la persoanele vârstnice pot apărea: tahicardie excesivă sau tahiaritmii supraventriculare, hipotensiune arterială, eventual semne de insuficienţă cardiocirculatorie. În plus se pot adăuga: oligurie, retenţie azotată, hipovolemie sau hemoconcentraţie, tulburări electrolitice etc.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale pneumoniei pneumococice sunt relativ uniforme.

Debutul este de obicei în plină sănătate, prin frison solemn, febră, junghi toracic şi tuse. La aproape 1 din bolnavi se regăseşte o infecţie de căi respiratorii superioare, precedând cu 2-10 zile, manifestările pneumonice. *Frisonul* „solemn" poate marca debutul bolii: este de obicei unic, durează 30-40 minute, se poate însoţi de cefalee-vărsături şi este invariabil urmat de ascensiune termică. Frisoanele repetate pot apărea în primele zile de boală, sugerând pneumonie severă sau complicaţii. *Febra* este importantă, 39-40°C, adesea „în platou" sau neregulată. Ea cedează de obicei rapid, în aprox. 24 ore, la antibioticele la care pneumococul este sensibil (de regulă la Penicilină). Febra persistentă sau reapariţia febrei după câteva zile de subfebrilitate, denotă de obicei o pneumonie complicată. *Junghiul toracic* apare imediat după frison; este de obicei intens, are sediu submamar şi se accentuează cu respiraţia sau tusea, adică are caracterele durerii pleurale. Sediul durerii toracice poate varia în raport cu sediul pneumoniei, ca de exemplu durere abdominală în pneumonia lobului inferior, sau durere în umăr, în pneumonia vârfului. *Tusea* apare rapid după debutul bolii: este iniţial uscată, iritativă, dar devine productivă, cu spută caracteristic ruginie şi aderentă de vas. Uneori sputa poate deveni franc hemoptoică sau purulentă. *Dispneea* este o manifestare comună; polipneea, de obicei moderată, se corelează cu întinderea condensării pneumonice şi cu statusul pulmonar anterior bolii. Mecanismul dispneei este atât central (toxic, hipoxic), cât mai ales pulmonar (reflex), prin creşterea rigidităţii pulmonare. La cel puţin 10% din bolnavi se dezvoltă un *herpes*, la buze sau nas, caracteristic pneumoniei pneumococice.

Starea generală a bolnavilor netrataţi este de obicei alterată şi este mai severă decât o sugerează leziunea pneumonică. Bolnavii sunt transpiraţi, adinamici, uneori confuzi sau chiar deliranţi. Pot fi prezente de asemenea: mialgii severe, vărsături, oligurie, hipotensiune arterială.

Examenul obiectiv, în perioada de stare a bolii, este caracteristic. La *examenul general*, în special în formele medii-severe de boală, se pot găsi: modificări variate ale stării de conştienţă, febră, tegumente calde şi umede, faţă congestivă cu roşeaţa pometelui de partea pneumoniei, subicter, herpes nasolabial, limbă uscată şi cu depozite, distensie abdominală, meningism.

Examenul aparatului respirator relevă date variate, în raport cu stadiul bolii. De obicei, în pneumoniile lobare se regăsesc toate elementele unui sindrom de condensare: reducerea amplianţei respiratorii de partea bolnavă,

matitate sau submatitate, vibraţii locale bine transmise sau accentuate în zona cu sonoritate modificată, respiraţie suflantă sau suflu tubar şi raluri crepitante, multe accentuate de tuse. Datele obiective pot fi mai nete sau incomplete, în raport cu întinderea procesului pneumonic şi stadiul leziunii alveolare, cu localizarea lobară sau segmentară, cu evoluţia bolii – spontană sau sub antibiotice. Uneori, elementele obiective ale pneumoniei se rezumă la submatitate localizată, respiraţie suflantă, bronhofonie şi raluri inspiratorii puţine. În pneumonia vârfului sau a lobului mediu sau în pneumonia care cuprinde segmentele axilare, semnele obiective pulmonare pot fi mai greu de identificat, dacă examenul nu este riguros. Dacă bolnavul pneumonic este examinat la câteva zile de la debutul bolii, suflul tubar sau respiraţia suflantă se atenuează sau sunt înlocuite de o respiraţie aspră, iar ralurile subcrepitante medii (crepitante de întoarcere) iau locul ralurilor crepitante clasice. De asemenea, dacă afectarea pleurală este semnificativă, pot apărea frecături pleurale sau semne de revărsat pleural.

Examenul aparatului cardiovascular relevă tahicardie moderată, concordată cu febra, zgomote cardiace rapide şi adesea hipotensiune arterială puţin asimptomatică. În formele severe de pneumonie se pot găsi tahiaritmii, în special atriale, semne de miocardită însoţită sau nu de insuficienţă cardiacă, hipotensiune arterială semnificativă sau chiar colaps circulator. În aceste condiţii, pneumonia pneumococică devine „o gravă boală cardiacă".

EXPLORAREA PARACLINICĂ

Explorarea paraclinică este necesară atât pentru obiectivarea pneumoniei şi a infecţiei pneumococice, cât şi pentru diferenţierea de pneumoniile cu alte etiologii.

De regulă există o *leucocitoză* (frecvent între 12000-25000 mm^3) cu deviere la stânga a formulei leucocitare şi dispariţia eozinofilelor. Un număr normal de leucocite sau o leucopenie se pot întâlni în pneumoniile pneumococice grave, dar pot sugera şi o altă etiologie. VSH este mare, uneori peste 100 mm/oră, iar *fibrinemia* sau alte *reacţii de fază acută*, sunt crescute. Ureea sanguină poate fi crescută tranzitor, prin hipercatabolism, hipovolemie, şi, mai rar, prin alterare renală. Bilirubina serică poate fi crescută moderat (2-3 mg/dl) ca şi LDH. Uneori se întâlneşte hiponatremie, rezultând din secreţia inapropiată de hormon antidiuretic.

Determinările gazelor arteriale arată, în formele severe, hipoxemie şi rareori hipocapnie.

Examenul bacteriologic al sputei este foarte util, dar nu totdeauna strict necesar. Recoltarea sputei, în recipient strict steril, ar trebui făcută înainte de administrarea medicaţiei. Folosirea metodelor invazive de obţinere a sputei (puncţie-aspiraţie transtraheală, aspiraţie bronhoscopică) trebuie rezervată situaţiilor de excepţie. Pe frotiurile colorate Gram se identifică hematii, parţial lizate, leucocite neutrofile în număr mare şi coci grampozitivi, izolaţi sau în diplo, în parte fagocitaţi de neutrofile.

Hemoculturile pot fi pozitive pentru pneumococi, în 20-30% din cazuri, în special în primele zile de boală sau în caz de frisoane repetate.

Examenul radiologic toracic confirmă condensarea pneumonică. Aspectul radiologic clasic este al unei opacităţi omogene, de intensitate subcostală, bine delimitată de o scizură, ocupând un lob, mai multe segmente sau un singur segment. De obicei opacitatea pneumonică are formă triunghiulară cu vârful în hil şi baza la periferie, aspect mai bine precizat pe radiografiile efectuate în poziţie laterală. Regiunea hilară şi mediastinală nu este modificată. Uneori, leziunea infiltrativă segmentară este mai puţin omogenă, aspect întâlnit în perioada de rezoluţie.

Rareori opacitatea radiologică este bilaterală, dar tot lobară sau segmentară (pneumonie dublă) sau leziunile au aspect bronhopneumonic – cu macronoduli bilaterali, de intensitate subcostală, neomogeni şi cu limite imprecise. Un revărsat pleural minim sau mediu, întâlnit la aprox. 30% din bolnavi, poate modifica aspectul radiologic al pneumoniei pneumococice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al pneumoniei pneumococice este relativ uşor în formele tipice. El se bazează pe: a) date de istoric (debut brusc, cu frison, febră, junghi); b) identificarea unui sindrom de condensare pulmonară, cu spută ruginie şi herpes; c) date radiologice (opacitate triunghiulară, segmentară sau lobară); d) examenul bacteriologic al sputei (neobligatoriu).

Diagnosticul diferenţial al pneumoniei pneumococice comportă, din punct de vedere didactic şi practic, 2 etape: 1) diferenţierea pneumoniei de alte afecţiuni pulmonare care au aspect clinico-radiologic asemănător; 2) diferenţierea pneumoniei pneumococice de alte tipuri etiologice de pneumonii.

Întrucât tabloul clinico-radiologic cel mai comun al pneumoniei pneumococice comportă un sindrom de condensare febril şi o imagine radiologică lobară sau segmentară, diagnosticul diferenţial trebuie făcut în primul rând cu: lobita sau pneumonia tuberculoasă (în special la tineri); infarctul pulmonar (în prezenţa unor tromboze venoase sau a factorilor de risc pentru tromboză venoasă); neoplasmul pulmonar cu sau fără atelectazie (în special după 50 ani); atelectazia pulmonară limitată, cu obstrucţie bronşică nemalignă sau neoplazică; pleurezia tuberculoasă la debut (în special când pneumonia se complică cu revărsat pleural); abcesul pulmonar (înainte de evacuare).

Unele pneumonii bacteriene determină, cel puţin în etapa iniţială, un tablou clinico-radiologic asemănător pneumoniei pneumococice. Dintre acestea, mai comune sunt pneumoniile produse de *Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae, Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus*. În caz de opacităţi pulmonare nesegmentare, febrile, trebuie luate în discuţie pneumopatiile cu Mycoplasme, *Rickettsii, Chlamidii*, virusuri, fungi sau determinările pulmonare din boli de colagen, vasculite sistemice sau alte cauze mai puţin frecvente (pneumopatii induse de medicamente, alveolite alergice, sindrom Goodpasture etc.).

Rezolvarea problemelor de diagnostic diferenţial se face prin corecta interpretare a datelor clinice, radiologice, biologice şi bacteriologice, precum şi prin urmărirea evoluţiei pneumopatiei, sub tratament antibiotic.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Pneumonia pneumococică are, în majoritatea cazurilor, o evoluţie tipică. Sub tratament antibiotic (penicilină) febra scade în 24-36 ore şi afebrilitatea se obţine în câteva zile. Semnele generale de boală, tusea şi durerea toracică se reduc rapid, pe când semnele clinice de condensare pulmonară regresează în 3-5 zile. În formele mai severe de pneumonie respiraţia suflantă şi ralurile crepitante pot persista 5-7 zile, concordant cu rezoluţia imaginii radiologice. Dispariţia opacităţii pulmonare radiologice se obţine în 10-14 zile, şi o pneumonie cu evoluţie prelungită trebuie diagnosticată dacă nu s-a obţinut vindecarea clinică şi rezoluţie completă radiologică după 3 săptămâni. Orice opacitate pulmonară restantă, după această dată, trebuie explorată complex, inclusiv prin bronhoscopie, pentru a exclude o pneumonie secundară unei obstrucţii neoplazice.

Evoluţia naturală (în absenţa tratamentului antibiotic) a pneumoniei este de 9-15 zile, urmată de vindecare, în cele mai multe cazuri. Sfârşitul perioadei de stare este cel mai frecvent brusc (criza pneumonică) şi mai rar în „lisis". Mai ales în perioada preantibiotică, iar în prezent în formele severe sau la bolnavi taraţi, pneumonia poate duce la deces prin insuficienţă respiratorie sau prin alte complicaţii. Mortalitatea raportată pentru pneumonia pneumococică este de aprox. 1%, dar numeroşi alţi factori pot creşte morbiditatea şi mortalitatea în pneumoniile câştigate în afara spitalului, inclusiv în cea pneumococică (tabelul V).

TABELUL V

Factori asociaţi cu creşterea morbidităţii şi mortalităţii în pneumoniile câştigate în afara spitalului

După Campbell G. D. (1994) (modificat)

Pacient

Vârsta peste 65 ani
Incapacitatea de a se îngriji singur

Boli existente

BPOC
Insuficienţă cardiacă
Insuficienţă hepatică sau renală
Abuz de alcool
Diabet zaharat
Neoplazii

Date fizice

Respiraţie > 30/min
Febra > 38°C

TABELUL V *(continuare)*

TA sistolică < 90 mmHg
TA diastolică < 60 mmHg
Alterarea stării de conştienţă
Determinări extrapulmonare (meningită, artrită etc.)
Parametrii de laborator
Bacteriemie
Leucocite < 4000/mm^3 sau > 30000 mm^3
Anemie
PaO_2 < 60 mmHg
$PaCO_2$ > 50 mmHg
Rx. pulm. Infiltrat bilateral sau multilobar sau în progresie rapidă

Complicaţiile pneumoniei pneumococice pot fi multiple; ele sunt relativ rare şi uşoare la pacienţii trataţi corect. Sunt însă mai frecvente şi severe în alte tipuri de pneumonii bacteriene.

1. *Pleurezia serofibrinoasă* (aseptică) se întâlneşte la peste 1/3 din bolnavi, mai ales când antibioterapia nu este începută prompt. Ea apare printr-o reacţie de hipersensibilitate la antigenul pneumococic de tip polizaharidic.

Lichidul este serocitrin, uneori turbid, cu neutrofile foarte multe; are pH ≥ 7,30 şi este steril. Cantitatea de lichid este mică sau moderată. Apariţia revărsatului pleural prelungeşte subfebrilitatea şi durerea toracică. Pleurezia se resoarbe spontan în 1-2 săptămâni, sub tratament antiinflamator şi eventual antibiotic. Revărsatele pleurale mai importante sau prelungirea subfebrilităţii, obligă la evacuarea lichidului.

2. *Pleurezia purulentă* (empiemul pleural) survine rar, la aprox. 5% din bolnavii netrataţi şi la aprox. 1% din cei trataţi. Ea se manifestă prin durere pleurală continuă, reapariţia sau persistenţa febrei, stare generală toxică şi semne de revărsat pleural la examenul clinic. Examenul radiologic, eventual în decubit lateral, confirmă diagnosticul. La orice suspiciune de epidem pleural trebuie efectuată toracocenteză diagnostică. Lichidul pleural este purulent, cu polinucleare între 10000-500000/mm^3 şi cu germeni intra- şi extraleucocitari; pH-ul lichidului este sub 7,30. Cantitatea de lichid poate fi moderată, dar în absenţa tratamentului adecvat poate deveni importantă. Tratamentul presupune puncţie-aspiraţie sau mai bine toracotomie minimă şi instituirea unui tub de dren, cu aspirarea continuă a lichidului, alături de antibioterapia corespunzătoare pe cale generală şi eventual local.

3. *Abcesul pulmonar* survine foarte rar în pneumonia pneumococică, întrucât germenul nu produce necroză tisulară. Abcedarea se poate produce în special după infecţia cu tipul 3 de pneumococ sau din cauza unei infecţii concomitente cu germeni aerobi şi anaerobi. Apariţia unei cavităţi pulmonare în evoluţia unui proces pneumonic, impune căutarea unei alte etiologii infecţioase şi neinfecţioase – pentru sindromul cavitar (tabelul VI).

4. *Atelectazia* este de asemenea o complicaţie rară. Ea este produsă prin dopurile de mucus care nu pot fi evacuate prin tuse sau, mai frecvent, printr-o obstrucţie bronşică prin tumoră sau corp străin. Febra persistentă, dispneea,

TABELUL VI

Cauze de cavităţi pulmonare după Levinson M. E. (1998)

Infecţioase:	
Bacterii:	anaerobi orali (*Bacteroides*, *Actinomyces*, coci anaerobi şi microaerofili), bacili gramnegativi aerobi, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Staphyloccocus*, *Streptoccocus pneumoniae* serotip III, *Mycobacterium tuberculosis*, Nocardia
Fungi:	*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides*
Neinfecţioase:	
	Neoplasm, granulomatoză Wegener, infarct, bule şi chisturi infectate

lipsa de rezoluţie a imaginii radiologice şi lipsa de răspuns la tratament sugerează o atelectazie asociată pneumoniei, care trebuie investigată bronhoscopic.

5. *Suprainfecţia* este complicaţia importantă a pneumoniei pneumococice, rareori diagnosticată. Ea survine rar după tratamentul cu penicilină, cel mai frecvent după asociere de antibiotice, pentru o pneumonie prezumată nepneumococică. Evoluţia bolii sugerează diagnosticul. După un tratament cu multiple antibiotice, bolnavul se ameliorează şi febra diminuă; ulterior febra reapare, tusea se identifică şi pneumonia se extinde. Cel mai frecvent suprainfecţia se realizează cu microorganisme ca *Escherichia coli, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas.*

6. *Rezoluţia întârziată* şi eventual constituirea unei condensări cronice sunt posibile la bolnavii vârstnici sau la cei cu bronşită cronică, fibroză pulmonară, malnutriţie sau alcoolism. Pneumonia prelungită se manifestă prin subfebră, tuse şi expectoraţie variabilă, sindrom de condensare (incomplet) clinic şi aspect infiltrativ radiologic, care se prelungesc peste 4 săptămâni. Bolnavii trebuie exploraţi în special bronhoscopic, pentru excluderea neoplasmului bronşic, bronşiectaziei, corpilor străini bronşici şi suprainfecţiei pulmonare. Cauzele întârzierii rezoluţiei sau lipsei de rezoluţie a unei pneumonii suspectate de a fi pneumococică pot fi multiple: tratament inadecvat (germene rezistent); altă etiologie infecţioasă nepneumococică; condiţii comorbide (insuficienţă cardiacă, boală sistemică imună, insuficienţă renală, hepatică, vârstă avansată etc.).

Mai frecvente sunt însă cauzele neinfecţioase de pneumopatie, care mimează pneumonia şi care trebuie să se regăsească în diagnosticul diferenţial al pneumoniilor cu rezoluţie lentă sau nerezolutive (tabelul VII).

7. *Pericardita purulentă* este o complicaţie foarte rară. Se întâlneşte mai ales în pneumoniile lobare stângi şi se manifestă prin durere retrosternală (accentuată de respiraţie sau mişcări), sindrom pericarditic caracteristic (frecătură pericardică, mărirea matităţii cardiace etc.) şi semne radiologice sau electrocardiografice sau, mai precoce, ecografice. Rareori evoluează spre tamponadă cardiacă, mai ales în cazurile tardiv recunoscute sau constricţie pericardică ulterioară.

Tratamentul revărsatului pericardic este similar cu cel al empiemului pleural: aspiraţie, instilare de antibiotice şi, dacă este necesar, drenaj pericardic chirurgical.

TABELUL VII

Cauze neinfecţioase de infiltrate pulmonare care pot mima pneumonii nerezolutive

Bronşiolita obliterantă cu pneumonie
Sindroamele pulmonare eozinofilice
Pneumonia eozinofilică acută
Pneumonia eozinofilică cronică
Aspergiloza bronhopulmonară alergică
Pneumonite de hipersensibilizare
Pneumonite induse de medicamente
Vasculite necrotizante sistemice
Angeita alergică şi granulomatoasă
Granulomatoza Wegener
Sindroamele hemoragice alveolare
Complicând vasculite sistemice
Complicând LES
Proteinoza alveolară pulmonară
Neoplazii
Embolism pulmonar (infarct)

8. *Endocardita pneumococică* poate surveni la bolnavi valvulari sau mai rar pe valve normale. Ea afectează mai ales valva aortică, dar posibil şi mitrala şi tricuspida. Însămânţarea endocardică se produce în timpul bacteriemiei, iar dezvoltarea bolii se face în timp de câteva săptămâni. De obicei endocardita se diagnostichează la câteva săptămâni sau luni după o pneumonie, prin subfebrilitate, accentuarea suflurilor cardiace sau apariţia unora noi, uneori prin instalarea unei insuficienţe cardiace insolite sau a unor manifestări embolice sistemice. Diagnosticul se precizează pe baza datelor clinice, explorării bacteriologice (hemoculturi) şi examenului ecocardiografic.

9. *Meningita pneumococică* apare, în prezent, foarte rar, tot prin diseminare hematogenă. Ea se poate manifesta prin semne clasice (cefalee, fotofobie, vărsături, redoarea cefii etc.) sau prin dezorientare, confuzie, somnolenţă şi lipsă de răspuns la antibiotice. Având în vedere gravitatea acestei complicaţii, puncţia rahidiană se impune la orice suspiciune de afectare meningeală. Tratamentul cu penicilină, pe cale generală, şi eventual şi intrarahidian sau alternativ, cu ampicilină, cefalosporine, poate produce vindecări fără sechele, deşi mortalitatea rămâne încă mare (20-40%).

10. *Icterul* poate complica pneumoniile foarte severe. Mai frecvent se constată subicter, hiperbilirubinemie mixtă, semne biologice de citoliză moderată. Mecanismul icterului nu este bine precizat, dar explicaţii plauzibile sunt: hemoliza eritrocitelor în focarul pneumonic, leziuni hepatice toxice sau hipoxice, deficienţă de glucoză – 6-fosfat dihidrogenază. Afectarea hepatică este tranzitorie.

11. *Glomerulonefrita pneumococică* apare rar, la 10-20 zile după debutul pneumoniei şi se manifestă numai prin sindrom urinar. Mecanismul său de producere este imunologic, boala fiind declanşată de un antigen pneumococic. Activarea complementului se face pe cale alternă. Evoluţia glomerulonefritei este paralelă cu cea a pneumoniei, vindecându-se complet.

12. *Insuficienţa cardiacă acută* poate apărea la persoane vârstnice cu pneumonii severe. Ea este rezultatul afectării miocardice toxice sau hipoxice, de obicei în condiţiile unor leziuni cardiace preexistente. Frecvent se însoţeşte de hipotensiune sau aceasta urmează unei pneumonii grave, cu deshidratare şi afectarea stării generale. Apariţia unei insuficienţe circulatorii acute (colaps) în cadrul unei pneumonii, sugerează o altă etiologie decât pneumococică (de obicei cu germeni gramnegativi).

13. *Alte complicaţii* sunt posibile de asemenea. *Tulburările psihice*, manifestate prin confuzie sau delir, se întâlnesc în special la bolnavii alcoolici sau taraţi. *Dilataţia gastrică acută*, *ileusul paralitic*, *tromboflebita profundă*, *artrita septică* sunt complicaţii rarisime.

TRATAMENT

Tratamentul pneumoniei pneumococice este relativ simplu în cazurile uşoare, necomplicate şi la persoane anterior sănătoase, dar poate deveni complex, în formele severe de boală sau complicate. În general bolnavii necesită *terapie antimicrobiană şi măsuri de îngrijire generală, tratament simptomatic şi al complicaţiilor.*

Majoritatea bolnavilor trebuie spitalizaţi, deşi persoanele tinere cu infecţie uşoară sau medie pot fi trataţi excelent la domiciliu.

Terapia de bază a pneumoniei pneumococice este cea antimicrobiană, iar penicilina – cu excepţii din ce în ce mai numeroase – este antibioticul de elecţie. Marea majoritate a suşelor de *S. pneumoniae* sunt sensibile la doze mici de penicilină, la concentraţii minime inhibitoare (CMI) sub 0,1 μg/ml. O parte din suşe au însă un nivel de rezistenţă intermediar, la CMI între 0,1 şi 1 μg/ml, iar altele au un nivel înalt de rezistenţă, la CMI > 1 μg/ml. În ultimii 10-15 ani, atât în Europa, cât şi în SUA, s-a constatat o creştere progresivă a suşelor de *S. pneumoniae* rezistente la penicilină dar şi la alte antibiotice. Rezistenţa la penicilină variază în principal cu aria geografică, mediu socio-economic şi vârsta pacientului. În studii riguroase efectuate în SUA, între 2% şi 25% din suşele de *S. pneumoniae* izolate au avut o rezistenţă intermediară la penicilină, între 10% şi 20% au avut rezistenţă la eritromicină (dar şi la unele macrolide ca azithromicina, claritromicina), între 5% şi 15% rezistenţă la tetraciclină şi aprox. 10% la trimetoprim/sulfametoxazol.

Pentru pneumonia prezumată pneumococică, la persoană tânără-adultă, fără condiţii comorbide asociate, cu stare generală relativ bună, trebuie presupus că *S. pneumoniae* este sensibil la penicilină. Administrarea de penicilină în doză de până la 4 mil/zi (i.m. la 4-6 ore sau i.v. la 12 ore) obţine defervescenţă şi ameliorarea netă a tabloului clinic în 2-3 zile. Nu există dovezi pentru o eficacitate deosebită a dozelor mai mari de penicilină, pentru cazurile de pneumonie necomplicată sau cu pneumococi sensibili. Tratamentul cu penicilină se întinde, în medie, pentru o perioadă de 7-10 zile şi sunt necesare 3-4 zile de afebrilitate pentru oprirea sa. Ca alternative la penici-

lină se pot administra, cu rezultate practic similare, amoxicilina (500 mg la 8 ore) sau ampicilina sau augmentin.

În cazul pneumoniei severe (neexplicată prin bolile asociate) sau care nu au răspuns în maxim 48 ore la penicilină sau amoxicilină, se poate lua în discuţie implicarea unui pneumococ cu rezistenţă intermediară sau înaltă la penicilină. În astfel de situaţii sunt active: ceftriaxone (1 g la 12 ore), cefotaxime (1 g la 6 ore) sau imipenem (500 mg la 6 ore). În astfel de situaţii devin obligatorii examenul bacteriologic al sputei şi testarea sensibilităţii germenului la antibiotice.

Unii autori folosesc în aceste cazuri penicilina 10-20 mil U/zi i.v. sau ampicilina 2 g i.v. la 6 ore, cu rezultate favorabile.

Pentru cazuri speciale (alergie la penicilină etc.), se poate prescrie vancomicina (2 g/zi), deoarece, practic, toate suşele de *S. pneumoniae* sunt sensibile la vancomicină. Sunt posibile şi alte variante terapeutice, alese din agenţii antimicrobieni folosiţi în tratamentul pneumoniilor la pacienţii spitalizaţi (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Dozele de agenţi antimicrobieni pentru tratamentul pneumoniei la bolnavii spitalizaţi după Levison M. E. (1998)

Medicamentul	*Dozele*
Ampicilina/sulbactam	3 g i.v. la 6 ore
Astreonam	2 g i.v. la 8 ore
Cefazolin	1-2 g i.v. la 8 ore
Cefotaxime, ceftizoxime	1-2 g la 8-12 ore
Ceftazidime	2 g i.v. la 8 ore
Ceftriaxone	1-2 g i.v. la 12-24 ore
Cefuroxime	750 mg i.v. la 8 ore
Ciprofloxacin	400 mg i.v. sau 750 mg p.o. la 12 ore
Clindamicina	600-900 mg i.v. la 8 ore
Eritromicina	0,5-1,0 g i.v. la 6 ore
Gentamicina sau tobramicina	5 mg/kg/zi în 3 doze la 8 ore
Imipenem	500 mg i.v. la 6 ore
Metronidazole	500 mg i.v. sau p.o. la 6 ore
Nafcilin	2 g i.v. la 4 ore
Penicilina G	1-3 mil. unit. i.v. la 4-6 ore
Ticarcilina/clavulanat	3,1 g i.v. la 4 ore
Vancomicina	1 g i.v. la 12 ore

Sub tratament antibiotic, în majoritatea cazurilor, febra dispare în 24-72 ore, starea toxică se ameliorează rapid (1-3 zile), iar sindromul de condensare clinic regresează în 5-7 zile. Rezoluţia radiologică se obţine în 7-14 zile.

Dacă după maxim 4 zile de tratament antibiotic nu se obţine defervescenţa bolii şi afebrilitate, tratamentul trebuie reconsiderat, existând mai multe eventualităţi: 1) pneumonia are o altă etiologie decât cea pneumococică (germeni gramnegativi, stafilococ etc.); 2) complicaţii ale pneumoniei (pleurezie,

empiem, pericardită, meningită, bacteriemie etc.); 3) *S. pneumoniae* are o rezistenţă înaltă şi posibil la mai multe antibiotice; 4) infiltratul pulmonar considerat pneumonic este în realitate o altă boală pulmonară neinfecţioasă. Oricare din aceste eventualităţi impun reconsiderarea tabloului clinico-radiologic, examenul bacteriologic al sputei sau alte explorări ţintite.

Tratamentul general şi simptomatic poate fi tot atât de important ca cel antimicrobian. Administrarea de *oxigen* pentru 24-36 ore este adesea necesară pentru bolnavii cu stare toxică, cu pneumonie extinsă, cu afecţiuni pulmonare asociate sau hipoxemie (de preferinţă monitorizată, în special la bolnavii cu istoric de boală pulmonară preexistentă). *Hidratarea corectă*, pe cale orală sau i.v. este adesea necesară, având în vedere tendinţa la deshidratare şi tulburări electrolitice, produse de febră, transpiraţii intense, vărsături etc. *Medicaţia antipiretică* (aspirină, paracetamol) este în special indicată la bolnavii cu febră mare, care tolerează prost tahicardia (vârstnici, cardiopaţi, pulmonari cronici). Durerea pleurală poate fi mult redusă cu *aspirină, codeină fosforică*. La alcoolici există un risc deosebit de apariţie a tulburărilor psihice, în special *delirium tremens*; în această situaţie se pot administra, profilactic, benzodiazepine sau, clasic, cantităţi mici de alcool.

Deşi sindromul toxic general şi hipotensiunea arterială sunt rare în pneumonia pneumococică, uneori este necesar controlul hipotensiunii arteriale prin administrarea de lichide parenteral şi dopamină (3-5 µg/min/kgcorp) şi/sau administrarea de corticosteroizi parenteral (hemisuccinat de hidrocortizon 100-200 mg i.v. la 6-8 ore).

Tratamentul complicaţiilor cuprinde măsuri specifice, anterior semnalate.

Prevenirea pneumoniei pneumococice este necesară la persoane cu „risc înalt" de a face o boală severă, cu prognostic grav. În afara măsurilor generale de profilaxie, se foloseşte un vaccin antipneumococic conţinând polizaharide capsulare de la 23 serotipuri de pneumococ, care ar fi responsabile de 90% din pneumoniile pneumococice bacteriene. Persoanele apreciate cu „risc înalt" sunt cele peste 65 ani cu boli cronice debilitante ca: bronhopneumopatie cronică obstructivă sau bronşiectazii, insuficienţe cardiace cronice sau cardiopatii avansate, ciroze hepatice, insuficienţe renale cronice, diabet, neoplazii (inclusiv limfoame maligne), mielom multiplu, alcoolism. Vaccinul se administrează o singură doză i.m. şi produce reacţii locale şi generale minime. De obicei nu este necesară reimunizarea, decât în cazuri de excepţie. Eficacitatea vaccinării este de peste 70% la adulţii imunocompetenţi, iar eşecurile sunt datorită imunodepresiei severe sau infecţiei pneumococice cu serotipuri care nu sunt incluse în vaccin. Nivelul şi durata protecţiei după vaccinare descreşte cu avansarea în vârstă, şi durează minim 5 ani. Unele persoane cu risc înalt la infecţia cu *S. pneumoniae* ca de exemplu persoanele splenectomizate, necesită revaccinare la fiecare 5-7 ani.

Prognostic. În era preantibiotică, pneumonia pneumococică a fost o boală gravă, cu o mortalitate medie de aprox. 30%; de la introducerea penicilinei, mortalitatea a scăzut semnificativ, fiind de aprox. 1% în pneumoniile

nebacteriemice şi de aprox. 17% în cazurile bacteriemice. Peste vârsta de 65 ani, în condiţiile complicaţiilor şi ale unor boli generale preexistente, mortalitatea este şi mai mare. Pneumonia la adult, anterior sănătos, cu pneumococ sensibil la penicilină, ar trebui să nu determine mortalitate.

Semnele de prognostic sever includ: leucopenie, bacteriemie, afectare pulmonară multilobară, complicaţii extrapulmonare, infecţie cu pneumococ tip 3, boală sistemică preexistentă, colaps, alcoolism, vârstă peste 65 ani.

PNEUMONIA STAFILOCOCICĂ

Pneumonia stafilococică este o boală relativ rară (1-5% din totalul pneumoniilor bacteriene), dar poate deveni frecventă şi severă în timpul epidemiilor de gripă. Unele forme de boală determină complicaţii septice şi mortalitate extrem de ridicată.

ETIOLOGIE

Agentul etiologic al bolii este stafilococul auriu (*Staphylococcus aureus*), coc grampozitiv, cu diametru de 0,8-1 μm, care se găseşte mai ales în grupuri şi uneori în lanţuri. Germenul este un component normal al microflorei umane, 20-40% din adulţii normali fiind purtători nazali de stafilococ. Din vestibulul nazal stafilococii sunt transferaţi în orofaringe, tegumente etc.

În general, infecţia pulmonară stafilococică se întâlneşte mai ales la purtătorii de stafilococ, şi reprezintă mai mult o autoinfecţie, decât o infecţie dobândită de la altă persoană. Unele grupuri de persoane dau un procent mai ridicat de purtători şi au o incidenţă mai mare de pneumonii stafilococice: persoane cu afecţiuni cronice (diabet, ciroză, insuficienţă renală cronică), cu tulburări imunologice (leucoze, limfoame etc.) sau care fac tratamente injectabile repetate (diabet, toxicomani, hemodializă cronică). Pneumonia stafilococică este rar o boală a adultului tânăr; este necesară o depăşire a mecanismelor de apărare pulmonară, locale sau sistemice, pentru ca stafilococul să producă boală. Aceasta se întâmplă, mai ales, în afara situaţiilor mai sus enunţate, în timpul infecţiei gripale (mai ales epidemice), la copii – în special sub 2 ani, în unele boli pulmonare: bronşiectazii sau fibroză chistică, tuberculoză sau neoplasm bronşic, la bolnavii multispitalizaţi, la persoanele din serviciile de terapie intensivă (în special respiratorii), în unităţile de hemodializă sau transplant de organe, în unităţile de chirurgie cardiacă.

PATOGENIE

Infecţia pulmonară stafilococică se poate produce pe două căi:

Calea bronhogenă presupune aspirarea secreţiilor nasofaringiene infectante în plămâni. Se întâlneşte în pneumonia postgripală – când mecanismele de epurare bronhopulmonară sunt afectate, la persoanele cu anomalii

anatomice pulmonare (ex. bronşiectazii) sau în condiţii de depresie imunitară (iatrogenă, boli cu imunodepresie).

Calea hematogenă presupune eliberarea de stafilococi în curentul circulator de la un focar septic şi fixarea lor pulmonară, unde determină leziuni multiple şi diseminate. Frecvent se produce şi o endocardită acută, în special tricuspidiană. Persoanele cu risc înalt de pneumonie stafilococică hematogenă pot avea drept condiţii de bază: tromboflebită supurată (mai ales în micul bazin), hemodializă pentru insuficienţa renală cronică, cateterism venos prelungit pentru afecţiuni necesitând terapie intensivă etc.

Indiferent de poarta de intrare, stafilococul produce la nivelul plămânului o reacţie inflamatorie septică, cu infiltrat leucocitar, edem local şi hemoragie.

Clasic, *S. aureus* produce două tipuri de sindroame: intoxicaţie, ca rezultat al acţiunii multiplelor toxine elaborate de germen; infecţie, care presupune proliferare microbiană, invazie şi distrugeri tisulare. *S. aureus* este capabil să elaboreze o gamă largă de enzime şi toxine: coagulază, lipază, hialuronidază, stafilokinază, termonuclează, serin-protează, enterotoxina, penicilinază, precum şi mai multe tipuri de hemolizine (alfa, beta, gama). Un rol patogenic deosebit îl are coagulaza, care se leagă de protrombină şi produce astfel conversia fibrinogenului în fibrină; coagularea intravasculară în teritoriul afectat conduce astfel la necroză tisulară ischemică.

MORFOPATOLOGIE

Infecţia pulmonară stafilococică produce, cel mai adesea, o **bronhopneumonie tipică**, cu focare multiple şi centru necrotic (abces central) care comunică cu lumenul bronşic sau, rar, o **pneumonie masivă** cu evoluţie necrotizantă.

Microscopic, leziunile sunt bronşice şi alveolare. Mucoasa bronşică este intens inflamată, prezentând infiltrare masivă cu neutrofile şi posibil microabcese. Alveolele din jur sunt pline de un exsudat cu puţină fibrină şi număr mare de neutrofile. În evoluţie, există tendinţa formării de cavităţi, prin necroză tisulară şi distrugerea pereţilor alveolari. La acest nivel aerul inspirat poate să pătrundă dar nu poate fi evacuat, astfel încât se creează cavităţi „suflate". Aceste cavităţi cu perete subţire, destinse (*pneumatocele*) sunt *caracteristice* pentru infecţia pulmonară stafilococică, în special la copii. Prin extensia infecţiei sau ruperea abceselor dispuse subpleural, se produc empiem sau piopneumotorax.

TABLOU CLINIC

Debutul bolii la adult este, cel mai adesea, insidios, în câteva zile, cu febră moderată şi tuse, eventual după un episod gripal. Ulterior febra creşte, devine remitentă sau continuă cu frecvente frisoane, iar starea generală se

alterează. Bolnavul prezintă dispnee progresivă, durere toracică de tip pleural, tuse cu expectoraţie mucopurulentă cu striuri sanguinolente sau chiar franc hemoptoică.

La examenul obiectiv, majoritatea pacienţilor au o alterare severă a stării generale, tahipnee, tahicardie, cianoză a buzelor şi extremităţilor, dar fără herpes sau alterarea sensoriului.

Examenul toracelui arată semne fizice discrete, în discordanţă cu severitatea manifestărilor generale. Se pot identifica zone de submatitate pe ambele câmpuri pulmonare cu raluri umede la acest nivel, sau numai diminuarea de murmur vezicular şi raluri subcrepitante şi crepitante bilateral. Rareori, după mai multe zile de evoluţie, pot apărea semne de condensare francă, în unul sau mai mulţi lobi. În toate formele anatomoclinice de stafilococie pulmonară, empiemul pleural sau chiar piopneumotoraxul sunt complicaţii comune, modificând tabloul clinic.

Bolnavii care fac o pneumonie stafilococică pe cale hematogenă, dezvoltă subacut o boală pulmonară, manifestată prin febră, tuse, dispnee, uneori hemoptizii. Manifestările clinice tind să fie mai estompate decât în pneumonia bronhogenică, diagnosticul fiind în mare măsură radiologic.

DIAGNOSTIC

Prezumţia de diagnostic se face pe datele epidemiologice şi clinice, dar precizarea diagnosticului necesită examene bacteriologice şi radiologice.

Examenul sputei, efectuat după coloraţia Gram, arată multe neutrofile şi numeroşi coci grampozitivi, intra- şi extracelulari. Dacă numărul de germeni prezenţi este mic, sau stafilococii nu sunt clar predominanţi, atunci pneumonia stafilococică este improbabilă. Culturile din spută, pe agar sânge, identifică stafilococul aureus din coloniile de germeni, crescute în 24-48 ore; coloniile pigmentate galben au caractere hemolitice, germenii fiind coagulazopozitivi. Bacteriemie şi **hemoculturi pozitive** pentru stafilococ se întâlnesc mai ales la copii. Identificarea germenului se poate face şi din lichidul pleural sau din alte focare septice.

Modificările radiologice pulmonare sunt variate. În forma sa tipică se constată *opacităţi infiltrative* în mai multe regiuni pulmonare sugerând focare bronhopneumonice. În interiorul macroopacităţilor se constituie una sau mai multe regiuni de hipertransparenţă, cu aspect tipic de *pneumatocele* la copii sau de multiple abcese cu perete subţire. Leziunile pulmonare sunt în stadii de evoluţie diferite, ceea ce conferă un caracter polimorf imaginii radiologice (aspect de mozaic radiologic). Frecvent, la modificările pulmonare se asociază şi o *opacitate pleurală*, determinată de prezenţa empiemului sau chiar aspect de *piopneumotorax* (mai ales la copii).

Formarea de pneumatocele sau abcese multiple reprezintă evoluţia comună a infecţiei pulmonare stafilococice şi nu o complicaţie a bolii sau o

dovadă a ineficienţei terapiei. Marea majoritate a acestor imagini radiologice se şterg sub tratament şi nu necesită tratament chirurgical, cu excepţia empiemului pleural.

Rareori, pneumonia stafilococică apare radiologic ca *opacitate segmentară* (lobară); relativ rapid, opacitatea devine neomogenă, datorită formării de abcese.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Pneumonia stafilococică este o boală gravă, cu o mortalitate ce depăşeşte 15%. Mortalitatea este dependentă de virulenţa microorganismului, de severitatea bolii de bază, de statusul imun al gazdei, şi este mai mare în pneumonia postgripală, în prezenţa leucopeniei sau a bacteriemiei.

Complicaţiile sunt mai frecvente în forma de pneumonie bronhogenă. *Empiemul pleural* se dezvoltă la 15-40% din cazuri şi impune drenaj chirurgical. *Formarea de abcese pulmonare sau pneumatocele* este comună, dar acestea, rareori, pot deveni foarte mari, afectând funcţia pulmonară, sau se pot suprainfecta secundar. În aceste condiţii, uneori este necesar drenajul chirurgical sau chiar lobectomia. *Pneumotoraxul* apare mai frecvent la copii şi ridică probleme deosebite când se asociază cu empiem pleural. Uneori piopneumotoraxul este rezultatul unei *fistule pleuropulmonare*. *Meningita stafilococică*, cu sau fără abces cerebral concomitent, poate să complice rar o pneumonie stafilococică.

Endocardita acută, în special pe cordul drept, poate să apară într-o infecţie pulmonară stafilococică, produsă pe cale hematogenă.

În pneumonia stafilococică sunt relativ frecvente şi alte complicaţii ale pneumoniilor bacteriene, dar mai ales insuficienţa respiratorie, tulburările hidroelectrolitice şi şocul septic.

TRATAMENT

Tratamentul pneumoniei stafilococice trebuie să fie *precoce, intens, complex* şi *prelungit*, având în vedere terenul pe care survine şi amploarea tulburărilor fiziopatologice pe care le produce (alterarea stării generale, tendinţa precoce la colaps şi/sau insuficienţa respiratorie).

Tratamentul general include corectarea insuficienţei respiratorii (oxigenoterapie), a stării de deshidratare (perfuzarea de soluţii saline şi/sau glucozate), a hipotensiunii şi şocului septicotoxic (dopamină sau izoproterenol, eventual corticosteroizi i.v.).

Tratamentul antimicrobian (antibiotic) se bazează pe diagnosticul înalt prezumtiv sau de certitudine al pneumoniei stafilococice. Până la obţinerea rezultatelor examenelor bacteriologice şi a antibiogramei, se va presupune implicarea unui stafilococ auriu rezistent la penicilină având în vedere că peste 80% din germeni elaborează penicilinază.

Rezistenţa la penicilină este datorată producerii de betalactamază, o serin-peptidază care degradează enzimatic inelul de betalacompenicilina, inactivând astfel medicamentul.

a) În raport cu gravitatea pneumoniei, se vor folosi ca primă linie de tratament peniciline rezistente la betalactamază, asociate sau nu cu un aminoglicozid. În formele de gravitate medie, un singur antibiotic este suficient. Sunt astfel recomandate, în administrare i.m., i.v. sau în perfuzie: oxacilina (4-10 g/zi), nafcilina (6-9 g/zi) sau cloxacilina (4-6 g/zi). Methicilina, primă penicilină semisintetică betalactamază rezistentă nu reprezintă un antibiotic de prima intenţie, deoarece în ultimul deceniu au crescut apreciabil suşele de *S. aureus* rezistente la methicilină; incidenţa rezistenţei este în medie de 5%-10%, dar în unele spitale poate ajunge la 40%. Dacă pneumonia este severă, devine necesară asocierea unui aminoglicozid cu: gentamicină (3-4 mg/kg/zi), amikacină (15 mg/kg/zi), tobramicina (5-7 mg/kg/zi).

b) Ca alternativă la penicilinele betalactamază rezistente, se pot folosi în prima linie de tratament, cefalosporine de ex.: cefazoline i.v. (1-2 g la 8 ore), cefamandol i.m. sau i.v. (1-2 g la 4-6 ore) sau cefuroxime i.v. sau perfuzie (750-1 000 mg la 8 ore) sau imipenem.

c) La bolnavii cu pneumonie severă şi stare toxică sau cu rezistenţă dovedită a *S. aureus* la methicilină sau cu alergie la peniciline se va folosi vancomicina i.v. (1 g la 12 ore), singură sau în asociaţie cu aminoglicozid. Vancomicina este un antistafilococic bactericid, la care virtual, toţi stafilococii sunt sensibili *in vitro*.

d) Se mai pot folosi: clindamicina i.v. (600-900 mg la 8 ore) sau lincomicina i.v. sau i.m. (600 mg la 8-12 ore). Pentru cazurile care nu răspund adecvat la tratament, se poate asocia rifampicină, care este eficace pe stafilococii intracelulari.

Durata tratamentului infecţiei pulmonare stafilococice se întinde, în medie, pe 3 săptămâni. Defervescenţa bolii se produce încet şi persistenţa unei subfebrilităţi pentru 1-2 săptămâni, dacă nu s-au identificat complicaţii septice –, nu necesită schimbarea regimului antibiotic. Dacă pneumonia stafilococică a survenit în contextul unei septicemii, durata tratamentului este de 4-6 săptămâni.

Empiemul pleural se tratează prin pleurotomie, aspiraţie pleurală şi antibioterapie (pe cale generală şi eventual şi local).

PNEUMONII CU GERMENI GRAMNEGATIVI

GENERALITĂŢI

Pneumoniile produse de germeni gramnegativi sunt în creştere, iar tipurile de germeni care le produc sunt din ce în ce mai numeroase. În afară de clasica pneumonie cu *Klebsiella pneumoniae*, alţi numeroşi germeni sunt

implicaţi în producerea pneumoniilor: *Haemophilus influenzae, E. coli, Enterobacter, Proteus, Pseudomonas, Serratia, Acinetobacter, Legionella pneumophila* etc.

În prezent pneumoniile cu germeni gramnegativi reprezintă 12-20% din pneumoniile contractate în afara spitalului şi până la 50% din cele care survin în spital. Ele se întâlnesc, în special, la nou-născuţi, la bolnavii cu spitalizări numeroase sau prelungite şi care au primit antibiotice sau îngrijiri intensive, la bolnavii nespitalizaţi, dar cu apărare imunitară compromisă şi scăderea capacităţii de epurare a căilor respiratorii. Germenii infectanţi au originea în tractul gastrointestinal, în orofaringe, sau în mediul de spital. De multe ori, suşele care produc pneumonii sunt germeni gramnegativi „selecţionaţi", după tratamente prelungite sau necontrolate cu antibiotice şi care au căpătat o rezistenţă deosebită la antibiotice. Printre factorii etiologici favorizanţi ai acestor tipuri de pneumonii trebuie menţionate: boli pulmonare cronice (bronşită cronică, bronşiectazii), stări postoperatorii (atelectazie şi/sau depresia capacităţii *clearance*-ului respirator după anestezie); boli hematologice maligne (depresia capacităţii de apărare celulară sau imunitară, prin boală sau chimioterapie); alcoolism; persoane vârstnice; hipogamaglobulinemii câştigate; după unele infecţii virale (gripă) şi la persoane care cumulează condiţii favorizante ale infecţiei.

Infecţia pulmonară se produce, de regulă, pe cale bronhogenă, prin aspirarea particulelor de la nivelul nasofaringelui, unde germenii gramnegativi sunt colonizaţi iniţial. Mai rar infecţia se produce pe cale hematogenă de la un focar aflat la distanţă.

Particularităţile pneumoniilor cu germeni gramnegativi sunt dependente nu numai de condiţiile etiologice, dar şi de efectele pulmonare şi sistemice ale germenilor, în special ale endotoxinelor bacteriene. Acestea sunt o mixtură de componente ale membranei şi peretelui bacterian, incluzând lipide, proteine, polizaharide. Eliberarea de endotoxine poate produce şoc toxic, activarea coagulării şi fibrinoliză, leziuni endoteliale vasculare difuze şi pulmonare şi sindrom de detresă respiratorie acută a adultului (tabelul IX).

Acţiunea patogenă a bacteriemiei şi a eliberării de endotoxine explică manifestările generale severe care se găsesc în unele forme de pneumonii cu germeni gramnegativi la persoane cu disfuncţii imune, vârste extreme, boli cardiace sau pulmonare avansate. Frecvent, pneumoniile capătă aspectul clinic al unei infecţii pulmonare cu complicaţii severe şi ameninţătoare (tabelul X).

Dintre diversele tipuri etiologice de pneumonii cu germeni gram- negativi, sunt de interes deosebit cele cu *Klebsiella pneumoniae*, cu *Haemophilus influenzae* şi cu *Pseudomonas aeruginosa*, care sunt mai frecvente şi ilustrează, fiecare în parte, un tip clinico-radiologic particular. În esenţă, diferenţierea etiologică a acestor tipuri de pneumonii trebuie să se facă pe baza examenului bacteriologic al sputei, pe izolarea germenului din cultură şi dovedirea patogenităţii sale.

TABELUL IX

Principalele efecte ale endotoxinelor bacteriene

Activarea complementului (prin C_3 sau calea alternă, inflamaţie)
Activarea factorului Hageman (fibrinoliză)
Coagulare locală
Eliberare de interleukin 1 (febră, activarea leucocitelor)
Activarea prostaglandinelor (activarea trombocitelor, vasoconstricţie, activarea leucocitelor)
Activarea kininelor (hipotensiune)
Leziune endotelială (migrarea leucocitelor, TNF*, coagulare)
Scăderea funcţiei surfactantului

* *Tumor necrosis factor*

TABELUL X

Manifestările principale posibile ale bacteriemiei cu germeni gramnegativi

Simptome şi semne
- Febră, frisoane
- Dispnee, tuse
- Hiperventilaţie
- Greaţă, vărsături
- Alterarea stării de conştienţă
- Icter
- Sângerare
- Hemoptizie

Clinic
- CID
- Hipotensiune, şoc
- Alcaloză respiratorie
- Oligurie, anurie
- Instabilitate hemodinamică, insuficienţă cardiacă
- Hipoxemie
- Icter
- Leucopenie, trombocitopenie
- Ischemie gastrointestinală

PNEUMONIA CU KLEBSIELLA PNEUMONIAE
(pneumonia cu b. Friedländer)

Etiologie. Germenul implicat este *Klebsiella pneumoniae*, bacil gramnegativ, încapsulat şi aerob. El poate fi saprofit al căilor respiratorii superioare, în special în afecţiuni cronice pulmonare, devenind patogen la bolnavii cu rezistenţă scăzută. Există multiple serotipuri de *Klebsiella pneumoniae:* serotipurile 1 până la 6 sunt cunoscute şi sub denumirea de bacilul Friedlander (produce o pneumonie severă), pe când serotipurile 7 până la 80, datorită particularităţilor de patogenitate, produc pneumonii asemănătoare cu cele determinate de *E. coli.*

Incidenţa pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* este variabil apreciată, ea reprezintă între 2% şi 10% din pneumoniile care necesită spitalizare. Se

întâlneşte mai ales la alcoolici, la bolnavii cu diabet zaharat, bronhopneumopatie cronică sau afecţiuni cronice, la persoane vârstnice, în serviciile de terapie intensivă respiratorie.

Morfopatologie. Leziunile pulmonare încep printr-o alveolită cu distribuţie lobulară, dar se extind repede pe cale endobronhială, la fel ca în pneumonia pneumococică. Rapid se constituie o condensare pneumonică lobară cu predilecţie în lobul superior drept. Relativ frecvent însă afectarea pulmonară este multilobulară (bronhopneumonică). Leziunea microscopică este de alveolită, cu exsudat conţinând germeni, neutrofile şi mononucleare. Leziunile evoluează rapid spre abcedare (datorită necrozei pulmonare) şi formarea de cavităţi multiple. Afectarea pleurală este frecventă, de tip fibrinos, dar posibil şi cu evoluţia spre empiem pleural.

Tablou clinic. *Debutul* pneumoniei este de obicei brusc, cu febră, tuse şi durere pleurală. Frisonul este inconstant. Tusea devine rapid productivă cu spută gelatinoasă sau franc hemoptoică; de obicei sputa capătă rapid aspect şocolatiu (element clinic de diagnostic).

Bolnavii au *starea generală* sever alterată, tahipnee, cianoză, uneori icter şi tendinţă la colaps vascular datorită şocului toxic; de obicei lipseşte herpesul şi starea de conştienţă este moderat afectată.

La *examenul fizic* al aparatului respirator se găsesc semne clasice de condensare, modificate însă de obstrucţia bronşică prin spută gelatinoasă. Există o arie de matitate francă, diminuarea sau abolirea murmurului vezicular şi raluri umede, variabile. Pot fi prezente semne de empiem pleural sau chiar de piopneumotorax.

Diagnosticul pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* se face pe baza datelor clinice, circumstanţelor etiologice particulare şi pe explorări paraclinice.

Examenul sputei arată polinucleare, neutrofile şi extrem de numeroşi bacili gramnegativi, scurţi şi capsulaţi, care pot fi confundaţi cu pneumococul. Culturile din spută, din aspiratul traheal sau din lichidul pleural arată acelaşi tip de germeni. *Hemoculturile* pot fi pozitive în 20-50% din cazuri.

Leucocitoza este prezentă la 2/3 din bolnavi, dar numărul de leucocite poate fi normal sau scăzut. Frecvent se dezvoltă o anemie normocitară şi normocromă. Bolnavii pot avea hiperazotemie, hiponatremie, hiperbilirubinemie, semne de citoliză hepatică tranzitorie.

Examenul radiologic pulmonar este sugestiv. De obicei se găseşte o *opacitate masivă lobară* („bloc negru") situat predilect în lobii superiori sau segmentele posterioare, care bombează la nivelul scizurii. Opacitatea are frecvent evoluţie spre *abcedare* (*abces unic* sau *multiplu*) datorită caracterului necrotizant al leziunii, alteori imaginea radiologică evidenţiază *macroopacităţi diseminate*, nesistematizate sau confluente (aspect pseudolobar) cu aceeaşi evoluţie spre necroză, supuraţie şi formarea de multiple abcese (forma bronhopneumonică). Pot fi prezente, de asemenea, semne radiologice de *revărsat pleural.*

Evoluţia pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* este foarte gravă din cauza terenului pe care survine, patogenităţii germenului şi caracterului necro-

tizant al leziunii pulmonare. Chiar cu tratamentul antibiotic adecvat, mortalitatea poate atinge proporţii mari (20-50%).

Numeroase **complicaţii** marchează evoluţia bolii. *Empiemul pleural* sau, mai rar, *piopneumotoraxul*, sunt complicaţii clasice. În caz de tratament tardiv sau inadecvat, pneumonia are *tendinţă la cronicizare* şi formarea de abcese *cronice multiple*, zone de scleroză pulmonară şi bronşiectazii. Extensia pneumoniei prin contiguitate poate produce *pericardită purulentă*, iar diseminarea hematogenă *meningită* sau *artrită*. În perioada acută a bolii pot de asemenea apărea *insuficienţă respiratorie acută, detresă respiratorie acută a adultului, şoc toxic, insuficienţă renală, coagulare diseminată intravasculară* etc.

Tratament. Tratamentul pneumoniei cu *Klebsiella pneumoniae* include tratament antibiotic intensiv şi imediat şi măsuri terapeutice generale, ambele aproape egal de importante.

Cele mai multe tipuri de *Klebsiella* sunt sensibile la numeroase grupe de antibiotice: 1) cefalosporine, în special din generaţia a 3-a (cefotaxime, ceftriaxone, ceftizoxime, ceftazidine etc.); 2) aminoglicozide (gentamicina, tobramicina, amikacina); 3) peniciline noi (ticarcilina, mezlocilina, piperacilina); 4) fluoroquinolone (ciprofloxacine, pefloxacine, oxfloxacine, enoxacine). Mai pot fi active trimetoprim/sulfamethoxazole şi unele antibiotice bacteriostatice: cloramfenicol, tetraciclină.

Alegerea antibioticului se face iniţial empiric, înainte de obţinerea rezultatelor antibiogramei, având în vedere gravitatea pneumoniei. La bolnavii cu stare generală relativ bună şi cu o formă medie de pneumonie, se poate folosi un singur antibiotic, de preferat o cefalosporină (de ex. cefotaxime 1-2 g la 8-12 ore, ceftriaxona 1-2 g la 12-24 ore. În cazurile severe, se preferă un tratament combinat, în care un aminoglicozid (gentamicină 3-4 mg/kg/zi, amikacine 15 mg/kg/zi) se asociază cu o cefalosporină.

Sunt posibile şi alte scheme terapeutice: fluoroquinolone singure sau asociate cu o cefalosporină sau un aminoglicozid; aminoglicozide în asociaţie cu penicilina cu spectru larg (amoxicilină, augmentin, ticarcilină etc.). Rar se pot folosi tetraciclină 2-3 g/zi), cloramfenicol (2 g/zi).

Durata tratamentului antibiotic este de minim 2 săptămâni (medie 3-4 săptămâni), şi este în funcţie de severitatea bolii şi răspunsul clinic; tratamentul se prelungeşte în caz de abces extensiv, complicaţii septice sau tendinţă la cronicizare.

Măsurile generale terapeutice au o importanţă deosebită: administrarea de oxigen pentru 1-3 zile; menţinerea TA dacă se dezvoltă hipotensiune sau colaps (perfuzie de lichide sau soluţii macromoleculare, dopamină); corectarea anemiei prin transfuzii de sânge; asigurarea permeabilităţii căilor respiratorii şi eliminarea sputei vâscoase (mucolitice, hidratare corectă, drenaj postural, bronhodilatatoare).

În caz de complicaţii septice (pleurale, pericardice) sunt necesare măsuri specifice (evacuarea puroiului, drenaj chirurgical etc.).

PNEUMONIA CU HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Haemophilus influenzae este un germen gramnegativ prezent în rinofaringe, care determină suprainfecţii bronşice la bolnavii cu bronşite cronice şi bronşiectazii. Germenul poate produce pneumonii sau bronhopneumonii la persoane cu boli pulmonare cronice (BPOC, sindroame posttuberculoase, cancer bronşic etc.) la alcoolici, persoane cu hipogamaglobulinemie sau cu limfoproliferări maligne, infectaţi cu HIV şi după splenectomie. În timpul epidemiilor de gripă incidenţa pneumoniei cu *H. influenzae* creşte. Pneumonia poate apărea şi la persoane aparent sănătoase, ea reprezentând 8-20% din cazurile de pneumonie câştigată în afara spitalului.

Boala se produce după colonizarea căilor respiratorii superioare cu *H. influenzae*.

Tabloul clinic la adult este al unei pneumonii cu debut gradat, de gravitate medie, însoţită sau nu de revărsat pleural. La persoanele cu imunodeficienţe, la alcoolici şi copii, debutul este tipic acut, cu frison, febră, tuse productivă şi spută purulentă, dureri pleurale; tabloul clinic este asemănător cu al unei pneumonii pneumococice. Bacteriemia este frecventă în această situaţie, în special la copii.

Examenul radiologic frecvent arată o opacitate clasică de tip lobar sau infiltrate multilobulare, afectând, de obicei, câmpurile pulmonare inferioare. Un revărsat pleural se întâlneşte până la jumătate din cazuri.

Diagnosticul se bazează pe examenul bacteriologic al sputei, sau, mai corect, pe izolarea germenului din aspiratul traheal, revărsatul pleural sau hemoculturi. *H. influenzae* poate fi identificat în sputa pacienţilor cu bronşită cronică, ca şi din exsudatul faringian la persoane care nu au pneumonie. Metodele serologice, măsurând anticorpii anti *H. influenzae* (ELISA), cresc mult precizia diagnosticului pentru o infecţie adevărată cu *Haemophilus.*

Tratament. Până în ultimii ani, ampicilina a constituit antibioticul de elecţie pentru pneumonia cu *H. influenzae.* În multe cazuri însă, tulpinile de *Haemophilus* rezistente la ampicilină constituie majoritatea specimenelor izolate, astfel că acest antibiotic nu mai este indicat ca terapie iniţială.

Alternativele cele mai recomandate, ca terapie iniţială, includ ampicilina / sulbactam, cloramfenicol, cefalosporine din a 2-a sau a 3-a generaţie, trimetoprim-sulfametoxazol. Pot fi de asemenea active imipenem, azithromicina, claritromicina şi fluoroquinolonele.

Durata tratamentului este în medie de 7 zile, dar răspunsul la terapie este dependent de prezenţa bacteriemiei, extensia leziunilor pulmonare şi severitatea bolii de bază. În formele bacteriemice şi cu teren sever afectat, mortalitatea poate atinge 20-30%.

PNEUMONIA CU PSEUDOMONAS AERUGINOSA (PIOCIANIC)

Pneumonia cu *P. aeruginosa* este o pneumonie rară la persoanele anterior sănătoase, reprezentând mai puţin de 10% din pneumoniile cu germeni

gramnegativi. Ea este frecventă la persoanele cu imunitate compromisă şi reprezintă o a doua sau a treia formă etiologică, ca frecvenţă, de pneumonie nosocomială. Pneumonia este importantă prin particularităţile sale terapeutice şi prin gravitate, mortalitatea atingând procente între 30 şi 80%, în special în formele bacteriemice.

Patogenie. *P. aeruginosa* este cel mai important patogen din genul *Pseudomonas*. El contaminează mediile umede din spital, aparatura din unităţile intensive, aparatura de endoscopie, nebulizatoare, dispozitive şi soluţii pentru aerosoli. Germenul se găseşte, de asemenea, tranzitor, pe tegumente şi în tractul gastrointestinal la persoane sănătoase.

P. aeruginosa devine agresiv şi patogen când bariera mucoasă este depăşită (intubaţie traheală, sondă urinară etc.), după tratamente antibiotice necontrolate care scad funcţia de protecţie a florei bacteriene normale sau în condiţii de scădere severă a apărării imunitare (SIDA, chimioterapie, hipogamaglobulinemie etc.). Pneumonia produsă de *P. aeruginosa* survine, astfel, în special în mediu de spital, la bolnavii cu afecţiuni severe trataţi în unităţile intensive, la neoplazici trataţi cu citostatice, hemopatii maligne – cu sau fără chimioterapie – hipogamaglobulinemii, arsuri întinse, infectaţi urinar. Infectarea plămânului cu *P. aeruginosa* se face prin aspiraţie sau aerosolizare. Germenul aderă prin pilii săi de epiteliul respirator şi produce un număr de enzime ca proteaze, elastaze, fosfolipaze, citotoxine şi, foarte important, exoenzime (exoenzima A şi S). În afara efectului inflamator şi necrotizant local, proliferarea germenilor se poate continua cu bacteriemie, mai ales în condiţii de imunitate compromisă. Sindromul septic produs de *P. aeruginosa* este similar cu sepsisul produs de alţi germeni gramnegativi.

Morfopatologia leziunilor pulmonare se caracterizează prin constituirea unei *bronhopneumonii*, cu *necroze parenchimatoase* şi *formarea de microabcese*. Leziunea microscopică constă dintr-o alveolită exsudativă cu infiltrat de polinucleare neutrofile sau mononucleare, necroză septală alveolară şi vasculită (arteriolară, venulară) necrotizantă cu tromboză secundară.

Tabloul clinic este al unei *bronhopneumonii* sau *pneumonii cu stare toxică*. Bolnavii au torpoare sau confuzie, dispnee severă şi cianoză progresivă. Febra poate fi de tip invers. Semnele clinice pulmonare sunt necaracteristice, şi în 30-50% din cazuri infecţia pulmonară evoluează cu empiem pleural. Formele de pneumonie bacteriemică, favorizate de neutropenie severă, îmbracă un aspect de boală fulminantă, cu toate semnele unei stări septice şi eventual cu insuficienţe acute de organ. Aspectul radiologic se aseamănă cu cel produs de edemul pulmonar.

Diagnosticul se bazează pe datele clinice şi de istoric, pe explorarea radiologică şi examenul bacteriologic.

Examenul radiologic relevă aspect de bronhopneumonie, cu interesare predominantă în lobii inferiori; evoluţia leziunilor este spre necroză şi constituirea de microabcese sau abcese cu diametru de peste 1 cm. Pot fi prezente şi leziuni infiltrative interstiţiale şi aspecte de revărsat pleural.

Examenul bacteriologic al sputei evidenţiază germenul, dar frecvent microorganismul este prezent comensual la bolnavii care primesc tratament anti-

biotic. Diagnosticul bacteriologic are valoare mult mai mare, dacă germenul este identificat în secreţia obţinută prin puncţie transtraheală, în exsudatul pleural sau în hemocultură.

Evoluţia pneumoniei cu *P. aeruginosa* este severă, în absenţa unui tratament antibiotic prompt şi ţintit. Mortalitatea variază între 30%-100% în forma focală şi este aprox. 80% în forma bacteriemică.

Tratamentul pneumoniei cu *Pseudomonas* cuprinde, de asemenea, ca şi la alte pneumonii toxice, *tratament antibiotic* şi *măsuri terapeutice generale*. În tratamentul infecţiilor cu *P. aeruginosa* sunt eficace: 1) peniciline noi, cu spectru larg de acţiune (carbenicilina, ticarcilina, piperacilina, azlocilina, mezlocilina); 2) aminoglicozide (gentamicina, tobramicina, amikacina); 3) unele cefalosporine din a treia generaţie (ceftazidime, cefoperazone); 4) carbepeneme (imipenem); 5) monobactami (aztreonam); 6) fluoroquinolone.

În formele focale, nonbacteriemice se poate folosi monoterapie: de ex. imipenem, carbenicilină, ticarcilină sau alte peniciline noi antipseudomonale. În pneumonia severă bacteriemică, este necesară asocierea de antibiotice, ca de ex. peniciline noi şi aminoglicozide, fluoroquinolone şi aminoglicozide, imipenem şi aminoglicozide etc.

O schemă obişnuită cuprinde azlocilină i.v. câte 2 g la 8 ore sau ticarcilina/clavulanat i.v. câte 3 g la 4 ore sau aztreonam i.v. 2 g la 8 ore, şi după caz, asociere cu aminoglicozide, în dozele uzuale.

Microorganismul *Pseudomonas* poate persista timp mai îndelungat în leziunile pulmonare necrotice, mai ales dacă tratamentul a fost mai scurt de 3 săptămâni, şi poate fi astfel prezent în spută. În această situaţie trebuie precizat dacă persistenţa germenilor de spută se explică prin evoluţia prelungită a pneumoniei sau prin persistenţa colonizării microbiene în tractul respirator. Separarea celor două situaţii se face pe datele clinico-radiologice (persistenţa leziunilor infiltrative şi/sau microabceselor).

Măsurile de tratament general sunt similare cu cele folosite în pneumonia severă cu *Klebsiella pneumoniae.*

PNEUMONIA CU LEGIONELLA PNEUMOPHILA
(boala veteranilor)

Această formă particulară de pneumonie a fost identificată iniţial în 1976, după o epidemie declanşată exploziv, la o Convenţie a Veteranilor de război la Philadelphia. Ulterior s-a constatat că boala poate apărea atât epidemic cât şi sporadic. Incidenţa pneumoniei cu *Legionella* este subestimată, boala fiind subdiagnosticată şi ar reprezenta până la 4% din pneumoniile câştigate şi aprox. 10% din pneumoniile nosocomiale. În SUA s-ar produce anual peste 20000 cazuri.

Etiologie. Pneumonia este produsă de un mic cocobacil gramnegativ, *Legionella pneumophila*. Până în prezent au fost identificate cel puţin 14 serogrupuri de *Legionella*; serogrupurile 1, 4 şi 6 sunt cel mai frecvent implicate

în infecţia umană. Germenul nu poate fi vizualizat pe un frotiu direct de spută colorat prin metoda Gram, dar poate fi bine colorat prin impregnare argentică (metoda Dieterle). El nu creşte pe medii uzuale, dar poate fi izolat din spută, aspiratul traheal, lichid pleural, ţesut pulmonar, în cazul în care se folosesc medii artificiale speciale.

Epidemiologie. Boala se poate întâlni sub formă sporadică, endemică şi chiar epidemică. Majoritatea cazurilor de legioneloză se produc prin expunerea persoanelor receptive la aerosoli care conţin microorganismul (spitale, locuri de muncă industriale, hoteluri etc.). *Legionella* a fost izolată în sistemele de distribuţie a apei de la robinet, sistemele de condiţionare a aerului din hoteluri şi spitale. Odată ce microorganismele au pătruns în sistemele de folosire şi distribuţie a apei, ele cresc şi proliferează, la o temperatură optimă de 25-42°C.

Modul de transmitere al *Legionella* la om este probabil multiplu: transmitere prin aerosolizare, aspiraţie sau instilare directă în plămân în timpul explorărilor. Aspiraţia şi microaspiraţia reprezintă modul cel mai frecvent de transmitere. Apariţia cazurilor după anestezie generală sau după intubaţie traheală, după folosirea aparatelor de umidificare sau nebulizare sau după expunerea la aer condiţionat, sunt elemente care susţin datele epidemiologice.

Incidenţa legionelozei depinde de gradul de contaminare a microorganismului în rezervoarele acvatice. Factorii de risc pentru apariţia bolii sunt fumatul de ţigarete, alcoolismul, bolile pulmonare cronice, vârsta avansată. Imunosupresia şi transplantul de organe sunt factori de risc majori, explicând o parte din cazurile nosocomiale de legioneloză.

Patogenie. *Legionella* ajunge în căile respiratorii şi plămân prin aspiraţie sau inhalare directă. Microorganismul are pili care mediază aderenţa sa de celulele epiteliale, dar poate fi eliminat prin activitatea mucociliară. Condiţiile care reduc *clearance*-ul mucociliar (alcoolism, tabagism etc.), cresc astfel riscul de boală. *Legionella* ajunsă la nivel alveolar declanşează o reacţie imunitară mediată celular, cu fagocitoză prin macrofage alveolare. Totuşi, unele microorganisme nu sunt omorâte şi proliferează intracelular, declanşând o reacţie în lanţ de multiplicare intrapulmonară. Depresia imunităţii mediate celular – ca în infecţia cu HIV, transplantul de organe, tratamente cu glucocorticoizi – explică apariţia mai frecventă a bolii în aceste condiţii.

Sistemul imun umoral, cu producerea de anticorpi de tip IgM şi IgG intervine mai târziu (câteva săptămâni), şi este puţin eficace, neinhibând multiplicarea intracelulară a germenului.

Morfopatologie. Infecţia pulmonară cu *Legionella* determină alveolită, cu fibrină, neutrofile şi macrofage alveolare. Pneumonita realizată poate fi multifocală, cu inflamaţie lobulară nesistematizată sau poate avea extensie multilobară.

În 20% din cazuri se produc necroze centrale şi constituirea de abcese.

Tablou clinic. Perioada de incubaţie este de aprox. 2-10 zile. Manifestările clinice sunt extrem de variate, de la forme inaparente (diagnosticate prin

seroconversie izolată) până la forme foarte grave cu leziuni infiltrative pulmonare difuze şi insuficienţe multiple de organ.

Manifestările respiratorii sunt puţin caracteristice, variind între bronşită acută şi pneumonită bilaterală. Bolnavii au febră, uneori frisoane, curbatură, mialgii, cefalee, confuzie şi tuse cu expectoraţie mucoasă, mucopurulentă sau franc hemoptoică.

Examenul fizic poate releva raluri de alveolită, de obicei bilaterală, dar posibil şi semne de condensare. La 1/3 din bolnavi se găsesc semne de pleurezie mică; lichidul pleural este necaracteristic, cu predominanţă limfocitară sau de polimorfonucleare neutrofile.

Manifestările extrapulmonare sunt de asemenea variate. Aprox. 15% din bolnavi au dureri abdominale şi diaree, uneori precedând manifestările respiratorii. Mai pot fi întâlnite: splenomegalie, semne biologice de afectare hepatică, pericardită, miocardită. Manifestările neurologice pot fi predominante, cu cefalee, agitaţie, torpoare, delir sau semne de meningită aseptică.

Diagnosticul pneumoniei cu *Legionella pneumophila* este dificil, având în vedere aspectul polimorf al pneumoniei şi dificultăţile diagnosticului bacteriologic.

Examenul radiologic este nespecific şi nu poate servi la diferenţierea pneumoniei cu *Legionella*, de pneumoniile de alte etiologii. Se pot găsi opacităţi nesistematizate, unilaterale sau bilaterale, expresie a unor leziuni infiltrative alveolare şi interstiţiale, însoţite sau nu de revărsat pleural mic. La pacienţii cu imunitate deprimată sau sub tratament cu glucocorticoizi leziunile se pot escava.

Datele biologice sunt cele de inflamaţie acută (VSH crescut, frecvent leucocitoză), dar pot fi prezente hiponatremie, creşterea SGOT, GPT şi a FA, retenţie azotată, hipofosfatemie.

Examenul de spută este nediagnostic, cu excepţia tehnicilor speciale de examen folosind anticorpi marcaţi cu fluoresceină, deşi reacţia poate fi pozitivă (rar) şi cu alte bacterii.

Diagnosticul de certitudine se obţine prin cultura germenului pe medii selective, după recoltarea de spută sau lavaj bronhoalveolar, înainte de terapia antimicrobiană. Hemoculturile pot fi pozitive până la 20% din cazuri. Aprecierea titrului de anticorpi de tip IgM şi IgG reprezintă o metodă curentă de diagnostic; creşterea de peste 4 ori a titrului este un criteriu definitiv, dar în prima săptămână de boală, numai 25-40% din pacienţi au titruri crescute.

Tratamentul pneumoniei cu *Legionella* se face cu eritromicină, când există suspiciunea rezonabilă a acestei etiologii, după prelevările biologice necesare. În formele medii sau uşoare de boală, eritromicina se va administra per os, 2 g/zi, timp de 3 săptămâni; formele severe pot beneficia de eritromicină i.v., 2-4 g/zi. Dacă boala progresează sub tratament, se poate adăuga rifampicină 600-900 mg/zi.

În ultimii ani se folosesc noi macrolide: azithromicina (500 mg/zi), clarithromicina (500 mg × 2 ori/zi), roxithromicina (300 mg × 2 ori/zi), care au

o penetranţă intracelulară şi tisulară mai mare, precum şi o toleranţă digestivă superioară eritromicinei. Noile macrolide şi în special azithromicina sunt de preferat în pneumonia cu *Legionella* la persoane cu imunitate compromisă, dar şi în unele pneumonii cu aspect „atipic“ sau chiar „tipic“ asemănătoare cu legioneloza; ele sunt active pe *M. pneumoniae, Cl. pneumoniae, S. pneumoniae, Moraxella catarrhalis,* germeni frecvenţi în pneumoniile câştigate în afara spitalului.

De asemenea quinolonele (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina) sunt eficace în pneumonia cu *Legionella,* şi par superioare eritromicinei. Ele nu au efect advers pe metabolismul ciclosporinei şi sunt tratamentul de elecţie la pacienţii cu imunitate compromisă care iau acest medicament şi au infecţie pulmonară cu *Legionella.*

Răspunsul la tratament este rapid, dar ameliorarea poate fi lentă, iar în unele cazuri pneumonia se poate extinde şi starea clinică agrava, în ciuda tratamentului. Astfel, se poate produce un sindrom de detresă respiratorie, colaps sau afectări rapide de organ (miocard, ficat).

Mortalitatea prin această formă de pneumonie este semnificativă la bolnavii imunodeprimaţi, neoplazici sau cu uremie cronică hemodializaţi.

PNEUMONII CU GERMENI ANAEROBI

Pneumoniile cu germeni anaerobi sunt relativ rare faţă de cele cu germeni aerobi sau produse de alte microorganisme. În practică sunt deseori subdiagnosticate. Posibilităţi precise de diagnostic bacteriologic au apărut de la introducerea tehnicii aspiraţiei percutane transtraheale, care recoltează secreţii fără contaminarea produsului patologic cu flora orofaringiană normală şi prin folosirea unor mijloace de recoltare şi transport al produsului în condiţii de anaerobioză.

Germenii anaerobi sunt *implicaţi în producerea pneumoniilor de aspiraţie* care sunt procese inflamatorii pulmonare rezultând din pătrunderea anormală a secreţiilor endogene sau a unor substanţe exogene în căile respiratorii inferioare. *Aspiraţia* poate *produce trei sindroame distincte,* cu aspect de pneumonită, care se pot asocia sau nu: 1) *atelectazie pulmonară,* rezultând din aspirarea de lichide sau solide, cu obstrucţie mecanică şi eventual reflexă de căi respiratorii; 2) *pneumonită chimică,* rezultând cel mai frecvent din pătrunderea de lichid gastric (sindrom Mendelson – pneumonie acidă) sau alte substanţe care iniţiază o reacţie inflamatorie pulmonară independentă de infecţia bacteriană; 3) *pneumonie bacteriană,* cel mai frecvent produse de anaerobi, dar în care infecţia pulmonară poate fi mixtă, anaerobă şi aerobă. Astfel, pneumoniile cu germeni anaerobi reprezintă numai o parte din pneumoniile prin aspiraţie.

În sens restrâns, pneumonia prin aspiraţie se referă la dezvoltarea unui infiltrat pulmonar, urmând unui episod de aspirare evidentă sau unor factori de risc pentru aspiraţie.

Etiologie. Germenii anaerobi care produc pneumonii se găsesc ca o floră normală pe tegumente, în gură, tractul gastrointestinal şi tractul genital feminin. Infecţia pulmonară se produce cel mai frecvent prin aspiraţie şi mult mai rar pe calea limfatică sau hematogenă. Deşi există câteva sute de specii de diferiţi anaerobi, numai puţine specii s-au izolat din infecţiile pulmonare specifice: *Peptostreptococcus, Fusobacterium nucleatum* şi *Bacteroides melaninogenicus* (în prezent denumit *Prevotella melaninogenicus*). Bacilul fragilis pare a juca un rol mai mic. De semnalat că bacteriile anaerobe nesporulate care produc pneumonii sunt sensibile la penicilină, deşi în ultimul timp s-a dovedit că aproximativ 15% din ele (în special *B. fragilis*) ar fi rezistentă la penicilină.

Mecanismul principal de producere a pneumoniilor cu germeni anaerobi este *aspiraţia* care survine în condiţii foarte variate. Factorul decisiv în dezvoltarea infecţiei este volumul şi caracterul materialului aspirat, precum şi gradul de afectare a mecanismelor de apărare pulmonară. În mod normal, materialul inhalat este eliminat prin tuse, acţiunea cililor vibratili şi macrofagele alveolare. Când aceste mecanisme sunt ineficiente se produce infecţia, în special în cazul particulelor infectate mai dense sau mai mari, care fiind greu de eliminat determină obstrucţie bronşică, atelectazie limitată şi condiţii de poluare microbiană. Factorii predispozanţi ai infecţiei pulmonare sunt factorii de risc dependenţi de gazdă şi cei care ţin de caracteristicile aspiratului.

Numeroase condiţii patologice – neurologice, mecanice şi contractile – cresc riscul de aspiraţie. La acestea se adaugă afecţiuni din sfera bucodentară (extracţii dentare, gingivite, boală periodontală), amigdalectomie, infecţii preexistente (sinuzite cronice, otite medii, mastoidite cronice) şi în care sunt implicaţi germenii anaerobi.

Infecţii pulmonare cu anaerobi pot surveni de asemenea în condiţiile unor *boli pulmonare preexistente* (cancer bronşic, cu sau fără atelectazie, bronşiectazii, tuberculoză veche) sau în cadrul unor infecţii extrapulmonare (abces subfrenic, peritonită etc.) prin diseminare limfatică sau hematogenă.

Pneumonia cu germeni anaerobi poate avea un *determinism unimicrobian*, dar frecvent sunt *infecţii mixte*; se pot găsi astfel una sau mai multe specii anaerobe sau o combinaţie de microorganisme anaerobe şi bacterii aerobe (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, germeni gramnegativi şi în special *Klebsiella pneumoniae, P. aeruginosa*) acţionând sinergic. Infecţiile mixte sunt mai ales prezente când boala s-a produs în mediu de spital, reflectând colonizarea căilor respiratorii superioare cu germeni potenţial patogeni („tulpini de spital", în special germeni gramnegativi).

Corespunzător mecanismului patogenic principal – aspiraţia – infecţiile cu germeni anaerobi afectează cel mai frecvent segmentul posterior al lobului superior drept, mai puţin acelaşi segment din stânga, sau segmentele bazale ale lobilor inferiori.

Tablou clinic. Infecţia pulmonară cu anaerobi, în special cea produsă prin mecanism de aspiraţie, poate îmbrăca patru tablouri clinice: 1) pneumo-

nie de aspiraţie; 2) pneumonită necrotizantă; 3) abces pulmonar cu anaerobi; 4) empiem pleural.

Forma iniţială de boală este o *pneumonie de aspiraţie cu anaerobi*, relativ puţin diferită de o pneumonie bacteriană. Ea survine însă la persoane, deseori spitalizate, vârstnice, cu tulburări variate ale stării de conştienţă sau de deglutiţie. Debutul pneumoniei este aparent progresiv, fără frison, cu febră, tuse productivă şi expectoraţie mucopurulentă, rareori cu miros fetid. Examenul clinic şi radiologic descoperă o pneumonie segmentară, cu localizări particulare: segmentele posterioare ale lobilor superiori, segmentele superioare bazale ale lobilor inferiori, evident favorizate de factori gravitaţionali. Examenul sputei este nediagnostic arătând multe leucocite polinucleare şi floră mixtă, dar produsul recoltat prin puncţie percutană transtraheală evidenţiază fie numai germeni anaerobi nesporulaţi, fie o asociaţie a acestora cu germeni gramnegativi.

Pneumopatia necrotizantă poate urma în evoluţia precedentei dar poate fi şi fulminantă. Se caracterizează prin formarea de multiple cavităţi, cu diametrul mai mic de 2 cm, situate în mai multe segmente pulmonare. Pneumonia necrotizantă se însoţeşte frecvent de empiem pleural. Atât sputa, cât şi puroiul pleural sunt fetide, la peste 1/2 din cazuri.

Abcesul pulmonar cu *anaerobi* este rezultatul unei infecţii pulmonare prin aspiraţie, cu punct de plecare periodontal, dentar, sinuzal. Tabloul clinic este cel clasic, sputa poate fi abundentă, fetidă, iar examenul bacteriologic arată predominanţa anaerobilor orali. Abcesele pulmonare pot fi multiple sugerând un mecanism emboligen.

Empiemul pleural urmează de regulă unei pneumonii cu anaerobi, diagnosticată şi tratată tardiv. Rareori însă, empiemul rezultă din difuziunea unei infecţii subfrenice sau subdiafragmatice. Bolnavii sunt febrili, uneori anemici, au pierdere ponderală, spută purulentă şi sindrom lichidian pleural, deseori închistat. Exsudatul pleural este caracteristic purulent şi fetid. Evoluţia empiemului depinde de tipul de leziune pulmonară însoţitoare, dar drenajul-aspiraţia pleurală şi tratamentul antibiotic, deseori, stăpânesc procesul infecţios.

Uneori *pneumonia* cu anaerobi îmbracă un *aspect subacut* sau chiar *cronic*, la bolnavii diagnosticaţi tardiv. Leziunile pulmonare asociază necroza parenchimului, formarea de abcese dar şi de ţesut scleros, uneori empiem pleural prin fistulă bronhopulmonară. Aspectul general este al unei infecţii sau supuraţii cronice, deseori confundată cu neoplasmul bronhopulmonar sau tuberculoza.

Diagnosticul pneumoniilor cu anaerobi este sugerat de: halenă, spută sau puroi pleural cu miros fetid; existenţa unei *pneumonii în condiţii de producere speciale* (aspiraţie); evoluţia relativ rapidă a pneumoniei spre abces unic sau abcese multiple; existenţa unui empiem pleural cu miros fetid, cu sau fără boală pulmonară însoţitoare. Nici una din aceste condiţii nu este însă caracteristică pentru infecţia cu anaerobi, cu excepţia fetidităţii sputei sau lichidului pleural. *Sputa* recoltată după tuse este improprie diagnosticu-

lui bacteriologic pentru că există un mare număr de anaerobi în flora normală orofaringiană. Un element important de diagnostic îl reprezintă *examenul bacteriologic* efectuat din aspiratul transtraheal; materialul obţinut trebuie transportat la laborator în condiţii de anaerobioză (seringă fără bule de aer) şi însămânţat rapid pe medii de cultură speciale. Uneori infecţia pulmonară este mixtă, atât cu germeni anaerobi cât şi cu germeni aerobi, situaţie care poate schimba esenţial terapia.

Tratament. Pneumoniile cu germeni anaerobi sunt *boli relativ grave*, implicând destrucţii pulmonare, mai ales dacă nu sunt rapid diagnosticate şi tratate. Rezultatele tratamentului depind în primul rând de precocitatea instituirii sale, dar şi de eliminarea condiţiilor etiologice speciale care au determinat boala. Infecţia trebuie tratată intens şi prelungit, altfel tinde să recidiveze dacă tratamentul este oprit prea curând.

În mod general, pneumoniile de aspiraţie, de severitate medie şi care se produc în afara spitalului, sunt foarte probabil determinate de anaerobi orali (streptococi anaerobi, *F. nucleatum, P. melaninogenicus*), în general sensibili la penicilină. Pentru formele grave de pneumonie sau când infecţia s-a produs în spital (aspiraţie produsă în spital) probabilitatea unei coinfecţii cu un microorganism anaerob şi un bacil gramnegativ virulent este maximă şi terapia antibiotică trebuie să acopere ambele situaţii.

În mod curent, tratamentul începe empiric – cu penicilină – cu excepţia formelor grave de pneumonie (necrotizantă sau cu stare toxică) sau a lipsei de răspuns terapeutic. Penicilina este activă pe majoritatea anaerobilor orali, cu excepţia *B. fragilis*, la care rezistenţa la penicilină este relativ înaltă. Odată cu începerea tratamentului, este necesară recoltarea sputei în condiţii speciale (pentru anaerobi) şi precizarea sensibilităţii germenilor la antibiotice.

Penicilina se administrează în doze mari, 12-20 ml/zi, pe cale i.v., în două prize, la 12 ore. În ultimii ani se preferă asociaţia metronidazol + penicilină sau clindamicină. Unele date arată o mai mică rată de eşecuri la pacienţii trataţi cu clindamicină, în comparaţie cu penicilina pentru infecţiile pleuropulmonare cu anaerobi, astfel încât clindamicina tinde să reprezinte prima opţiune, şi nu penicilina. Clindamicina este un antibiotic bacteriostatic care potenţează opsonizarea şi fagocitoza bacteriilor şi are un efect prelungit pe creşterea bacteriană. El este activ pe majoritatea anaerobilor, inclusiv *Bacteroides, Fusobacterium, Prevotella,* streptococi microaerofili, majoritatea pneumococilor.

Durata tratamentului cu clindamicină, penicilină + metronidazol sau penicilină se întinde pe minimum 2 săptămâni, cu posibilitatea prelungirii la 4-6 săptămâni.

Pentru cazurile severe (stare toxică, necroze pulmonare, empiem pleural) şi pentru pneumoniile survenite în spital, este de preferat asocierea la clindamicină a unui antibiotic activ pe bacilii gramnegativi. O astfel de asociere ar putea fi: clindamicină plus ciprofloxacină sau clindamicină plus aminoglicozid (tobramicina, amikacina). Mai pot fi prescrise: imipiem plus aminoglicozid; un singur antibiotic cu activitate pe anaerobi şi bacterii gramnega-

tive (ex. ampicilina/sulbactam sau ticarcilin/clavulanate) sau asociaţii de antibiotice ca în pneumoniile nosocomiale.

În multe cazuri sunt necesare *măsuri suplimentare de tratament:* supuraţia pulmonară trebuie bine drenată, folosindu-se drenajul de postură, dezobstrucţia şi aspiraţia bronhoscopică. Empiemul pleural necesită drenaj chirurgical (toracotomie şi tub de dren cu aspirare continuă sau discontinuă). Sindromul infecţios grav impune măsuri de reechilibrare hidroelectrolitică, oxigenoterapie, corectarea hipoproteinemiei. Se vor elimina de asemenea factorii favorizanţi ai infecţiei pulmonare cu germeni anaerobi.

Rezultatele tratamentului pneumoniilor cu anaerobi sunt relativ bune: vindecarea cu tratament medical se obţine practic la toţi bolnavii cu abces sau pneumonii fără necroză; mortalitatea este posibilă, sub 10%, la bolnavii cu pneumonii necrotizante şi empiem pleural, mai ales dacă terenul pe care survine boala este serios compromis.

PNEUMONII ÎN INFECŢII VIRALE

Un mare număr de infecţii virale determină, la copii şi la adulţi, manifestări respiratorii. Sindroamele clinice realizate pot fi: rinită, faringită, laringită, laringotraheobronşită (crup), traheobronşită şi pneumonie. Fiecare din aceste sindroame clinice pot apărea izolate, sau mai adesea în combinaţie.

Determinările bronşice şi pulmonare ale infecţiilor virale sunt cele mai importante din punct de vedere diagnostic şi evolutiv. În afară de clasicile modificări morfologice de bronşită sau bronhobronşiolită – cu exces de secreţie mucoidă, leziuni degenerative sau necrotice ale epiteliului ciliat, edem al mucoasei şi infiltrat inflamator mononucleat – în unele infecţii virale pot apărea pneumonite, predominant interstiţiale. Ele se caracterizează prin infiltrat inflamator interstiţial, predominant cu monocite, limfocite, plasmocite şi prin modificări variabile de alveolită, cu minim exsudat (pneumocite şi mononucleare) în spaţiile alveolare. Leziunile morfologice tind să ocupe porţiunile bazale pulmonare şi să aibă un caracter nesistematizat. Adesea ele se extind, căpătând un aspect infiltrativ bilateral. Modificările morfologice pulmonare, etichetate adesea interstiţiale, sunt rezultatul efectului citopatic direct al virusurilor şi fenomenelor inflamatorii induse de infecţia virală. Agresiunea virală pulmonară poate reduce în plus capacitatea de apărare pulmonară favorizând apariţia infecţiilor pulmonare secundare bacteriene, care pot trece pe primul plan al manifestărilor clinice.

Infecţiile virale care pot produce pneumonite sunt numeroase. În capul listei se găsesc gripa, varicela şi rujeola. Determinări pulmonare pot apărea şi în infecţii cu: virusuri paragripale, virusul sinciţial respirator, enterovirusuri (coxsackie, ecovirus), adenovirus, virusul herpetic, virus Ebstein Barr, virusul citomegalic, HIV etc.

O parte din pneumonitele virale apar în special la copii (de ex. virusul sinciţial respirator), dar altele se întâlnesc la bolnavii cu imunitate compro-

misă (în SIDA, chimioterapie pentru boli hematologice maligne, neoplazii solide sau bolnavi cu transplante de organe). Pentru ultima categorie, infecţia pulmonară cu virusul citomegalic sau cu virusul herpetic (de tip I sau II), sunt exemple tipice.

Diagnosticul pneumoniilor virale este sugerat de *datele clinice* şi de *modificările radiologice*. Imaginea radiologică tipică constă în treneuri hilifuge iradiind de la hil către baze, unilateral sau bilateral. Leziunile infiltrative sau reticulonodulare au margini imprecise şi structură neomogenă. Rareori ele capătă un aspect floconos cu macronoduli coalescenţi, slab delimitaţi, pe fondul unei reduceri de transparenţă pulmonară. Modificările radiologice pulmonare nu au caracter lobar sau segmentar; se pot asocia cu imagini de revărsat pleural mic.

În majoritatea cazurilor, diagnosticul este întărit de examenul de spută, care arată prezenţa de celule mononucleare şi foarte rare polinucleare, absenţa germenilor, precum şi de *studiile serologice* (RFC, reacţii de hemaglutinoinhibare).

VARICELA

Varicela se complică cu afectare pulmonară, la nou-născuţi, la aprox. 10% din adulţi, la copii şi adulţi sub corticoterapie, precum şi la persoane cu hemopatii maligne şi deficite imune.

Afectarea pulmonară apare la câteva zile de la debutul rashului şi poate îmbrăca 3 tipuri clinice: 1) boală uşoară sau subclinică, caracterizată numai prin semne de bronşită; 2) pneumonită moderată sau severă, cu tuse, dispnee progresivă, cianoză şi posibile hemoptizii; 3) aspect de boală pulmonară gravă, cu dispnee maximă, cianoză şi tablou de detresă respiratorie.

Examenul fizic pulmonar este de obicei sărac, cu puţine raluri fine teleinspiratorii sau sibilante. În cazurile mai severe, sunt prezente raluri sibilante şi ronflante, wheezing, variabil raluri fine inspiratorii sau diminuarea murmurului vezicular.

Examenul radiologic pulmonar arată infiltrate nodulare bilaterale, în câmpurile medii şi inferioare, care în cazurile mai severe pot fi confluente. Modificările radiologice sunt relativ rapid rezolutive (o săptămână) dar pot persista 2-4 săptămâni. *Examenul de spută* arată o predominanţă de celule mononucleare şi celule gigante, sau polinucleare şi foarte puţini germeni.

Examenul morfopatologic relevă plămâni edematoşi sau cu leziuni hemoragice. Microscopic se pun în evidenţă leziuni mixte interstiţiale şi alveolare, cu infiltrat mononuclear în septuri şi perivascular, alveolită hemoragică şi uneori formarea de membrane hialine în alveole.

Evoluţia pneumonitei din varicelă este variabilă. Cazurile uşoare se vindecă în 10 zile, dar la bolnavii cu imunodepresie sau sub corticoterapie, sau la nou-născuţi, evoluţia poate fi gravă către deces. Mortalitatea la copii se asociază adesea cu infecţie bacteriană secundară pulmonară, în special cu sta-

filococ. Suprainfecţia bacteriană poate fi sugerată de apariţia bruscă, în spută, a unui mare număr de polinucleare. La adulţi, infecţia bacteriană este neobişnuită şi decesul se produce prin hipoxemie progresivă, secundară pneumonitei virale.

Tratamentul pneumoniei din varicelă se face cu acyclovir intravenos, chiar în condiţii de sarcină. Famciclovirul reprezintă o alternativă la acyclovir, dar siguranţa în timpul sarcinii nu a fost stabilită. La persoanele cu intoleranţă sau rezistenţă la acyclovir, se poate recomanda foscarnet i.v. În caz de suprainfecţie bacteriană se vor folosi antibiotice active pe stafilococ sau germeni gramnegativi.

Sunt necesare, uneori şi alte măsuri de tratament general: administrarea de oxigen, uneori sub presiune pozitivă; posibil corticosteroizi i.v., deşi rezultatele sunt controversate; medicaţie pentru facilitarea eliminării secreţiilor.

RUJEOLA

Rujeola, în special la copii, poate determina mai multe tipuri de complicaţii pulmonare.

Cea mai frecventă, după bronşita acută, este *pneumonia interstiţială virală*. Ea apare de obicei la câteva zile după rash şi se manifestă prin febră, tuse cu spută mucoasă şi adesea dispnee. Examenul fizic pulmonar este nerevelator, cu raluri sibilante sau puţine raluri inspiratorii, dar radiologia evidenţiază leziuni infiltrative lineare, iradiind de la hil spre regiunile bazale. Evoluţia pneumonitei este în general bună, fără tratament specific, dar la copii poate fi urmată de constituirea bronşiectaziilor sau, foarte rar, de deces.

Rujeola se poate complica de o *pneumonie bacteriană secundară*, la 5-7 zile de la debutul rash-ului şi după ameliorarea manifestărilor clinice de rujeolă. Germenii cel mai frecvent implicaţi sunt *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus* şi *H. influenzae*.

Infecţia cu virusul rujeolos este asociată cu un tip special de pneumonie: *pneumonia cu celule gigante*. Ea se caracterizează din punct de vedere morfologic prin infiltrat interstiţial cu mononucleare, proliferarea celulelor alveolare şi prezenţa de celule gigante cu incluzii intracelulare şi intracitoplasmatice.

Acest tip de pneumonită poate urma unei rujeole tipice sau se poate produce fără evidenţa unei infecţii cu virus rujeolic. Virusul poate fi izolat din tractul respirator pentru o lungă perioadă de timp.

PNEUMONIA DIN GRIPĂ

Gripa este o boală virală acută a căilor respiratorii superioare şi/sau inferioare, însoţită variabil de semne generale. Este cea mai frecventă cauză de infecţie respiratorie, responsabilă de zeci de milioane de cazuri anual, pe întreg globul, mai ales în anotimpurile reci. Boala poate surveni sporadic, endemic sau sub formă de mari epidemii sau pandemii.

ETIOPATOGENIE

Există mai multe grupe de virusuri gripale – tip A, B şi C, cu caractere antigenice speciale, dar virusurile din grupa A sunt răspunzătoare de cea mai mare morbiditate şi de cele mai multe complicaţii şi decese. Ele determină epidemiile mai importante şi pandemiile, care survin la intervale relativ mari de timp (10-30 ani), după schimbări importante la nivelul proteinelor de suprafaţă ale virusului (hemaglutinine şi neuroaminidaze). Variaţiile antigenice ale hemaglutininelor şi neuroaminidazei determină apariţia unui subtip de virus, faţă de care puţine persoane au o imunitate de protecţie.

Infecţia virală se transmite pe cale respiratorie, prin mici particule sub formă de aerosoli (cu diametru mai mic de 10 µm), formate datorită eliminării prin tuse a secreţiilor respiratorii infectate. Aerosolii pot rămâne suspendaţi în aer mai multe ore, ceea ce explică contagiozitatea şi răspândirea explozivă a infecţiei virale. Infecţia cu virus gripal afectează mucoasa şi structurile respiratorii la diverse nivele: celulele epiteliale ciliate, celulele glandulare mucoase, celulele alveolare şi macrofagele. Se pare că neuraminidaza virală scade vâscozitatea stratului mucos şi lasă descoperiţi receptorii de suprafaţă pentru pătrunderea virusului în celule.

În celulele infectate replicarea virală are loc în 4-6 ore, după care virusurile sunt eliberate infectând celulele adiacente. Astfel, infecţia se răspândeşte în câteva ore, de la câteva focare la un mare număr de unităţi respiratorii.

Histologic, celulele infectate suferă modificări degenerative, celulele ciliate se necrozează şi se descuamează în lumen şi în final se produc modificări inflamatorii în căile aeriene inferioare, infiltrat cu celule mononucleare şi edem submucos. Răspunsul gazdei este local şi general şi cuprinde anticorpi umorali, antigeni locali, răspuns imun mediat celular, interferon. Anticorpii elaboraţi pot fi măsuraţi prin hemaglutinoinhibare (HAI), fixarea complementului (RFC), sau prin cercetarea anticorpilor neutralizanţi şi a anticorpilor antineuraminidază.

Manifestările respiratorii ale infecţiei gripale includ de regulă semne de catar nazal, faringită, elemente de traheobronşită, asociate cu febră, cefalee, mialgii şi artralgii. Există însă un larg spectru de prezentare a bolii, de la forme uşoare asemănătoare cu guturaiul, până la forme intens febrile, cu stare de prostraţie, semne respiratorii puţine sau absente şi complicaţii nervoase sau cardiace. De regulă gripa sporadică nu produce manifestări pulmonare semnificative şi examenul radiologic pulmonar este normal.

În situaţii speciale, mai ales în perioadele epidemice, apar manifestări pulmonare adesea severe sau mortale, şi care pot fi considerate adevărate complicaţii pulmonare. Ele pot fi de 3 tipuri: 1) pneumonia virală primară; 2) pneumonia bacteriană secundară; 3) pneumonia mixtă viro-bacteriană.

1. PNEUMONIA VIRALĂ PRIMARĂ

Survine mai ales la vârstnici, la persoane cu afecţiuni pulmonare cronice, la cardiopaţi cu stază pulmonară (în special stenoză mitrală) şi uneori la femei însărcinate.

Clinic, după un debut gripal tipic, la 24-36 ore se instalează dispnee progresivă, cu tahipnee şi respiraţie superficială, expectoraţie spumoasă cu striuri sanguinolente sau mai rar hemoptizii. În scurt timp apare detresă respiratorie, cu tahipnee, sete intensă de aer, tahicardie, cianoză şi manifestări generale de hipoxemie severă, necorectabile prin administrare de oxigen.

La examenul fizic, pe fondul unui murmur vezicular aspru bilateral, se găsesc raluri inspiratorii la baze; pe măsură ce boala progresează ralurile inspiratorii devin difuze, pot apărea sibilante şi prelungirea expiraţiei. De regulă nu există semne de condensare pulmonară.

Examenele de laborator uzuale arată la majoritatea bolnavilor o leucocitoză marcată şi creşterea neutrofilelor imature – sugerând o pneumonie bacteriană – dar în spută majoritatea celulelor sunt mononucleare, iar flora microbiană este extrem de săracă.

Radiologic se constată opacităţi infiltrative extensive, interstiţiale şi alveolare, care iradiază de la hil, în câmpurile pulmonare medii şi bazale, sugerând un edem pulmonar de origine cardiacă. Imaginile pulmonare pot fi rapid evolutive, cu tendinţă de opacifiere a ambilor plămâni („imagine de plămân alb") şi se pot asocia cu revărsate pleurale mici, în marea cavitate sau interlobar.

Din punct de vedere *fiziopatologic*, pneumonia virală primară este o varietate de sindrom de detresă respiratorie acută, caracterizat printr-o hipoxemie progresivă. Pot fi însă prezente şi manifestări extrarespiratorii gripale ca miocardita, pericardita, meningoencefalita, insuficienţa renală. *Anatomopatologic*, în cazurile fatale, se găsesc modificări de edem pulmonar acut non cardiogen (edem pulmonar lezional), cu spaţiu alveolar ocupat de edem şi marcată reacţia inflamatorie în septuri, cu infiltrat cu mononucleare şi neutrofile. Adesea se găsesc hemoragii intraalveolare, trombi de fibrină în capilare şi, element important, formarea de membrane hialine acelulare la nivelul alveolelor şi în ductele alveolare. De regulă nu se găsesc elemente de infecţie bacteriană şi elemente de insuficienţă cardiacă congestivă. Din plămânul cu astfel de leziuni se izolează de regulă virusul gripal.

Pneumonia gripală primară are un prognostic sever şi mortalitate mare, datorită insuficienţei respiratorii acute, tendinţei de a dezvolta hipotensiune, CID şi insuficienţă renală acută. În cazurile cu evoluţie favorabilă, se poate dezvolta ulterior o fibroză pulmonară.

Tratamentul pneumoniei gripale primare vizează corectarea tulburărilor fiziopatologice. Oxigenoterapia se va institui imediat, pe sondă nazală sau mai bine prin respiraţie asistată sub presiune pozitivă. Se pot încerca: administrarea de corticoizi i.v. în doze mari (800-1 000 mg hemisuccinat de

hidrocortizon), amine simpatomimetice pentru controlul hipotensiunii arteriale (dopamină), soluţii macronucleare. Când nu se poate exclude o suprainfecţie bacteriană, se vor folosi şi antibiotice care sunt active împotriva *S. aureus*, *S. pneumoniae* şi *H. influenzae*. De regulă pneumonia gripală virală se tratează după principiile terapeutice din detresa respiratorie acută a adultului.

2. PNEUMONIA BACTERIANĂ SECUNDARĂ

Este cea mai frecventă complicaţie pulmonară a infecţiei gripale, şi este responsabilă de creşterea mortalităţii constatată în pandemiile gripale din 1918-1919, 1957-1958 şi 1968-1969. Infecţia bacteriană este favorizată de virusul gripal care produce o depresie a mecanismelor de apărare locală respiratorie, cu lezarea aparatului ciliar, întârzierea mobilizării leucocitelor şi a fagocitării bacteriene.

Germenii care determină pneumonii sunt microorganisme care colonizează nasofaringele, dar în special stafilococul auriu – responsabil de 15-30% din pneumoniile bacteriene postgripale – pneumococul, *Haemophilus influenzae*, şi mai rar streptococi piogeni, *E. coli*, *Klebsiella* şi coci anaerobi. De regulă, există un teren favorizant al infecţiei iniţial virale şi apoi bacteriene, reprezentat de afecţiuni pulmonare cronice, cardiopatii cu insuficienţă cardiacă şi vârstă avansată.

Tabloul clinic este relativ tipic, cu o primă perioadă de gripă definită, cu evoluţie comună şi afebrilitate după câteva zile. O a doua perioadă urmează la 3-7 zile după infecţia gripală aparent vindecată, cu recurenţa febrei, uneori însoţită de frisoane, durere toracică de tip pleuritic, tuse productivă şi spută hemoptoică sau purulentă. La 1/3 din cazuri, pneumonia bacteriană secundară apare în continuarea gripei iniţiale, fără un aspect difazic tipic.

Examenul clinic relevă, pe fondul unei bronşite acute, un sindrom de condensare, care la examenul radiologic se obiectivizează a fi, cel mai adesea, lobar sau segmentar.

Examenul sputei arată aproape aspect de cultură bacteriană şi multe leucocite polinucleare, iar cultura sputei izolează germenii implicaţi.

Diagnosticul pneumoniei bacteriene secundare este relativ uşor în cazurile tipice, atunci când există istoric foarte recent de gripă, tablou clar de pneumonie segmentară şi examen de spută concludent. Mai dificil este diagnosticul etiologic al pneumoniei, care poate avea implicaţii pentru alegerea tratamentului antibiotic.

Tratamentul se face în primul rând cu antibiotice, selecţia acestora făcându-se până la obţinerea rezultatelor examenelor bacteriologice, dintre acelea care au acţiune antistafilococică (oxacilină, nafcilină, vancomicină şi cefalosporine din generaţia a 3-a) sau pe germenii gramnegativi.

La persoane anterior sănătoase pneumonia secundară din gripă are ca etiologie, cel mai frecvent, *S. pneumoniae*; tratamentul este similar în aceste cazuri cu cel din pneumonia pneumococică.

Sunt necesare şi celelalte măsuri terapeutice care se aplică în pneumoniile bacteriene severe.

3. PNEUMONIA MIXTĂ VIRALĂ ŞI BACTERIANĂ

Este de asemenea o complicaţie pulmonară frecventă a gripei. Ea conţine elemente, care rezultă din pneumonia primară şi secundară din gripă.

Bolnavii pot avea o progresie gradată a bolii respiratorii, care în loc de vindecare rapidă se agravează, sau după o ameliorare tranzitorie a manifestărilor gripale dezvoltă simptome care sugerează o pneumonie.

Tabloul clinic include febră, variabil frisoane, tuse productivă purulentă sau hemoptoică, durere pleurală, dispnee. La examenul fizic pot fi prezente: tahipnee, cianoză, raluri sibilante difuze, semne de condensare pulmonară, wheezing, dar semnele de condensare pulmonară locală pot lipsi.

Examenele de laborator uzuale arată în majoritatea cazurilor o leucocitoză marcată, cu predominanţa leucocitelor polinucleare adulte şi imature, dar uneori şi leucopenie, semn de prognostic sever. Examenul de spută arată multe polinucleare şi o abundenţă de bacterii, dar din spută se cultivă atât virusul A cât şi bacteriile implicate. La aprox. 50% din bolnavii cu pneumonie mixtă virobacteriană, se identifică stafilococ auriu.

Examenul radiologic arată opacităţi infiltrative difuze, similare cu cele întâlnite în pneumonia gripală primară sau o combinaţie de opacităţi infiltrative difuze şi condensări segmentare sau lobare.

Tratamentul acestei forme de pneumonie, cu evoluţie severă şi mortalitate până la 50% din cazuri, include măsuri de terapie intensivă respiratorie şi eventual cardiocirculatorie, administrarea de antibiotice eficace pe stafilococii penicilinorezistenţi.

Complicaţiile pulmonare ale gripei se pot însoţi de alte determinări extrapulmonare. Sindromul Reye apare mai frecvent în gripa B, la copii între 3-16 ani. Miocardita şi pericardita au rareori expresie clinică şi se întâlnesc mai ales la bolnavii cu o afecţiune cardiacă de bază. Complicaţiile neurologice sunt rare în prezent şi pot fi de tipul encefalitei, mielitei transverse şi sindromul Guillain-Barré.

Tratamentul gripei necomplicate este *simptomatic*. Se prescrie de regulă: corectă hidratare, paracetamol, preparate de codeină, când tusea este supărătoare, decongestionante nazale. La persoanele sub 18 ani este recomandabil să nu se administreze salicilaţi, din cauza posibilei asociaţii ale acestora cu sindromul Reye.

Se pot folosi *medicamente antivirale*, dar acestea par puţin eficace în tratamentul complicaţiilor pulmonare ale gripei. În tratamentul gripei A instalate, amantadina în doze de 200 mg pe zi reduce intensitatea şi durata febrei, a manifestărilor generale şi produce o rezoluţie mai rapidă a manifestărilor respiratorii. Medicamentul trebuie început în maxim 2 zile de la debutul bolii şi administrat câteva zile (3-5 zile). Rimantadina, medicament înrudit cu

amantadina, are eficacitate similară, dar efecte secundare neurologice mai reduse (penetrare în sistemul nervos redusă). Ribavirina, agent antiviral activ faţă de o varietate de virusuri, s-a dovedit de asemenea eficace în gripa cu virus A şi B, atunci când este administrat în aerosoli, deşi este relativ ineficace în administrare orală.

Gripa poate fi parţial provenită (protecţie de la 50-80%) prin folosirea *vaccinului antigripal* cu virus inactiv, administrat anual şi adaptat schimbărilor antigenice ale virusurilor gripale. Vaccinarea este recomandată în special la bolnavii cu afecţiuni cardiace şi respiratorii cronice, la persoane aflate în spitale de bolnavi cronici şi la personalul medical.

Amantadina şi rimantadina s-au arătat de asemenea eficace în profilaxia gripei A, la persoanele cu risc de a face gripă severă sau la care vaccinarea a fost ineficace din cauza modificărilor antigenice ale virusului circulant. Doza folosită pentru amantadină este de 100-200 mg/zi şi ea trebuie aplicată prompt când este detectată activitatea epidemică a gripei A sau cât mai aproape de contactul infectant. Chimioprofilaxia se întinde pe toată perioada epidemiei.

PNEUMONIA ÎN INFECŢIA CU CHLAMIDII
(ornitoza-psitacoza)

Chlamydia psittaci produce o boală pulmonară acută denumită genetic ornitoză sau psitacoză. Alte specii de Clamidii însă produc infecţii cu localizări foarte diverse. Astfel *C. trachomatis* este un germen patogen în special pentru ochi şi tractul urogenital şi este responsabil de unele uretrite, epididimite, infecţii pelvine, limfogranulomatoza venerică, conjunctivite, trachom etc. În rare ocazii *C. trachomatis* produce şi pneumonii, la nou-născuţi şi la adulţi cu imunodepresie. *C. pneumoniae*, o specie rară de Chlamidii, produce faringite acute, sinuzite, bronşite şi pneumonii, în special la persoane tinere. Boala se confundă cu infecţia produsă de *C. psittaci.*

Etiologie. Patogenie. Clamidiile sunt obligator microorganisme intracelulare, mai mari şi mai complexe decât virusurile, care au un discret perete celular şi conţin ADN, ARN, ribozomi şi astfel sintetizează proteine. Ele sunt sensibile la unele antibiotice antibacteriene.

C. psittaci produce în principal o boală infecţioasă la unele specii de păsări denumită generic psitacoza sau „febra papagalilor". Transmiterea infecţiei de la păsări la om se face prin secreţiile şi dejecţiile de la păsările infectate (porumbei, papagali, canari, turturele, fazani, găini). *C. psittaci* este un microorganism relativ rezistent şi poate rămâne infecţios, câteva luni, în dejecţiile aviare uscate. Au fost semnalate transmiterea psitacozei de la om la om, dar această situaţie pare foarte rară faţă de transmiterea de la unele aviare la om.

Psitacoza poate fi considerată ca o boală ocupaţională, întâlnindu-se mai ales la crescătorii de papagali, porumbei, canari sau alte păsări exotice, dar

de regulă se întâlneşte rar şi sporadic. Multe cazuri rămân probabil nediagnosticate şi încadrate ca pneumonite cu etiologie neprecizată.

Calea de infectare cu *C. psittaci* este respiratorie, prin inhalarea de pulberi; microorganismul diseminează repede şi ajunge în celulele reticuloendoteliale din ficat şi splină. După replicarea locală în fagocitele mononucleare, se răspândeşte hematogen în plămân şi alte organe. Boala clinică începe după această bacteriemie, cu o perioadă de incubaţie de 1-2 săptămâni.

Morfopatologie. Afectarea pulmonară este atât interstiţială cât şi alveolară. Pereţii alveolari, ţesutul interstiţial şi perivascular pulmonar, sunt îngroşate şi edemaţiate. Infiltratul inflamator este predominant cu limfocite şi spaţiul alveolar este ocupat de lichid, eritrocite şi limfocite. Macrofagele alveolare infectate conţin incluzii citoplasmatice caracteristice. Se poate produce necroză septală şi hemoragii, explicând apariţia hemoptiziilor.

Epiteliul respirator bronşic şi bronşiolar rămân neafectate, dar unele modificări inflamatorii nespecifice se pot găsi, în special, la nivelul pleurei, miocardului, splinei şi ficatului.

Tablou clinic. Tabloul clinic al psitacozei este extrem de variabil. După o incubaţie de 7-14 zile, boala poate începe gradat, în câteva zile sau brusc, cu frison şi febră. Cefaleea tenace, mialgiile şi febra pot fi manifestările predominante.

De la debut sau după câteva zile de febră, apare tuse neproductivă sau cu o spută mucoidă sau chiar hemoptoică.

Examenul clinic este în general sărac şi pot exista semne radiologice, fără ca vreo anomalie să fie detectată la examenul fizic pulmonar. Se pot găsi însă raluri sibilante sau un focar bazal, de raluri inspiratorii, fără semne de condensare francă. De obicei ralurile sunt mai nete şi mai numeroase, pe măsura progresiei bolii. La puţini bolnavi apare un revărsat pleural mic sau moderat. Sunt posibile şi forme mai severe de pneumonită cu afectare lobară sau bilobară. Rareori sunt prezente simptome de infecţie respiratorie superioară, epistaxis şi adenopatie cervicală.

Afectarea extrapulmonară poate fi de asemenea prezentă, realizând tablouri clinice polimorfe: frecătură pericardică, icter, splenomegalie (la 10% până la 70% din bolnavi), manifestări de meningoencefalită, tulburări acute gastrointestinale, febră de origine nedeterminată etc.

Explorări paraclinice. *Examenul radiologic pulmonar* relevă elemente mai importante şi mai numeroase decât cel clinic. De obicei se găsesc leziuni infiltrative, nesistematizate, omogene, unilaterale sau bilaterale sau infiltrate reticulare imprecise radiind din regiunea hilară spre segmentele bazale pulmonare. Mai rar se constată opacităţi lobare sau segmentare, atelectazii limitate, leziuni nodulare imprecise, semne de revărsat pleural sau adenopatie mediastinală.

Examenele biologice uzuale sunt puţin modificate: numărul de leucocite este normal sau uşor crescut; VSH crescută moderat. Alte anomalii posibile include creşterea transaminazelor şi a enzimelor musculare, hiperbilirubinemie şi proteinurie.

Testele de diagnostic specific sunt cele de izolare a *C. psittaci* din spută, ţesuturi sau exsudate sau teste serologice. Microorganismul este prezent în sânge în faza acută a bolii şi în secreţiile bronşice mai multe săptămâni. Studiile de izolare a microorganismului sunt dificile, necesită metode de laborator speciale (culturi de ţesuturi sau ouă embrionate), astfel că testele serologice sunt folosite pentru confirmarea diagnosticului.

Reacţia de fixare a complementului pentru *C. psittaci* la un titru mai mare de 1/16 într-o boală pulmonară acută are valoare diagnostică. Titrul de anticorpi specifici creşte de cel puţin 4 ori, la aprox. 3 săptămâni de la debutul bolii, dar această creştere poate fi întârziată câteva săptămâni, în cazul unui tratament precoce cu tetraciclină. Pot exista însă teste de fixare a complementului fals pozitive, în cazul infecţiei cu *Coxiella burnetti* şi *Legionella pneumophila.*

Evoluţie. Complicaţii. Psitacoza este o boală care evoluează spontan sau mai rapid sub tratament specific spre vindecare într-o perioadă de 10 zile. Evoluţia complicată şi determinările extrapulmonare sunt semnalate din ce în ce mai frecvent.

Afectarea sistemului nervos central se poate manifesta prin cefalee tenace, delir, meningoencefalită sau meningită limfocitară.

Determinările cardiace pot fi de tip pericardită, miocardită sau chiar endocardită. *Afectarea hepatică* variază de la uşoară la letală şi se găseşte în cazurile de psitacoză severă. Au fost semnalate de asemenea numeroase alte complicaţii extrapulmonare: proteinurie, oligurie şi semne de glomerulonefrită; anemie hemolitică cu reacţia Coombs pozitivă; coagulare intravasculară diseminată; splenomegalie; tiroidită.

Mortalitatea prin psitacoză este posibilă, la mai mult de 1% din bolnavi, în special prin afectare pulmonară şi sindrom de detresă respiratorie acută.

Tratament. Antibioticul de elecţie în psitacoză este tetraciclina, dar poate fi folosită eritromicina, cu eficacitate egală, la persoanele care tolerează greu tetraciclina. Tetraciclină în doză de 2 g/zi ameliorează manifestările bolii în 1-2 zile după instituirea terapiei, dar aceasta trebuie continuată pentru 10-14 zile. În cazurile severe, cu insuficienţă respiratorie sau complicaţii extrapulmonare, sunt necesare măsuri speciale de terapie intensivă (oxigenoterapie, eventual corticoterapie, corectarea dezechilibrelor biologice etc.).

FEBRA Q

Febra Q este o boală infecţioasă determinată de *Rickettsia burnetti,* astăzi denumită *Coxiella burnetti,* caracterizată printr-o stare febrilă cu durată de 2-4 săptămâni şi pneumonită interstiţială. Spre deosebire de alte rickettsioze, boala nu se asociază cu manifestări cutanate (exantem) sau reacţie Weil-Felix pozitivă.

Etiologie. Patogenie. *Coxiella burnetti* este un microorganism care creşte intra- şi extracelular în ţesuturile vii şi care parazitează insecte, rozătoare, ani-

male domestice şi sălbatice, în special *vaca* şi *oaia*. Febra Q umană se produce prin inhalarea de pulberi infectate, prin spălarea materialelor infectate şi posibil prin laptele contaminat. Infecţia cu *C. burnetti* apare episodic şi rareori în mici epidemii, prin transmiteri animal-om (de ex. abatoare). Sunt expuşi la infecţie persoanele care lucrează în abatoare, veterinarii şi alte profesiuni care vin în contact cu animalele infectate. Nu există dovezi ale transmiterii interumane.

După inhalare, microorganismul se multiplică în plămâni şi apoi diseminează hematogen în alte organe.

Leziunile histologice produse se caracterizează printr-un exsudat cu mononucleare, spre deosebire de exsudatul cu polinucleare neutrofile din infecţiile bacteriene. La nivelul plămânului leziunile predominante sunt interstiţiale, cu îngroşarea şi infiltrarea pereţilor alveolari cu macrofage, limfocite şi plasmocite şi mic exsudat alveolar format în special din mononucleare. Leziuni difuze se pot găsi în pericard, ficat, splină, creier şi rinichi. Rareori *C. burnetti* determină o endocardită infecţioasă, şi microorganismul poate fi izolat din leziunile valvulare.

Tablou clinic. *Perioada de incubaţie* este de aprox. 20 zile (între 14-28 zile), după care apare o boală febrilă, în general benignă, cu durata de 1-3 săptămâni. Manifestările principale sunt: febra, cefaleea şi mialgiile. Apariţia pneumonitei este marcată prin tuse moderată (la aprox. 50% bolnavi), de obicei neproductivă sau cu spută mucoasă şi dureri toracice de tip pleuritic (la aprox. 30% din bolnavi).

Examenul clinic este puţin sugestiv. Bolnavii sunt febrili, cu starea generală bună sau mediocră şi au, de obicei, disociaţie puls-temperatură. Se pot găsi la auscultaţie raluri fine inspiratorii, unilateral sau bilateral, predominant bazal şi foarte rar semne de condensare pulmonară limitată sau de revărsat pleural mic. Clinic, pneumonia pare limitată şi răspunde rapid, în câteva zile la tratament. La un număr mic de bolnavi, se pot găsi asociate semnelor de pneumonită, splenomegalie, hepatomegalie, redoarea cefei, rash maculo-papular.

Examenul radiologic pulmonar relevă modificări mai mari decât sugerează examenul clinic. De regulă se găsesc infiltrate difuze, predominant bazale, asemănătoare cu cele din pneumonia cu *Micoplasma pneumoniae*. Mai puţin frecvente sunt aspectele de atelectazii bazale lineare, condensări segmentare sau de revărsat pleural mic. Relativ caracteristice sunt una sau mai multe opacităţi rotunde sau alungite (pseudotumori). Rezoluţia modificărilor pulmonare se face în 3-4 săptămâni.

Examenele uzuale de laborator sunt necaracteristice. Numărul de leucocite este normal sau uşor crescut. VSH este puţin crescută; pot creşte moderat transaminazele serice şi fosfataza alcalină. Frotiul de spută arată o predominanţă de celule mononucleare.

Diagnosticul de certitudine se stabileşte prin creşterea titrului de anticorpi specifici sau prin izolarea *C. burnetti*. Anticorpii specifici, aglutinanţi sau reacţia de fixare a complementului, cresc la 1-3 săptămâni de la debutul bolii. Identificarea *C. burnetti* în ţesuturi se face în laboratoare speciale,

prin tehnica anticorpilor fluorescenţi sau prin detectarea microorganismelor intracitoplasmatic în microscopie electronică. Metodele de laborator, cu inocularea produselor patologice din sânge, urină, spută, la hamster, şoarece sau ou embrionat, permit identificarea de asemenea a *C. burnetti*, dar comportă un risc important de infecţie.

Complicaţii. Deşi pneumonia este cea mai frecventă manifestare a febrei Q, boala este o infecţie sistemică, care poate determina manifestări extrapulmonare.

Hepatita poate apărea până la 1/3 din bolnavi, cu subicter sau icter, hepatomegalie şi teste de citoliză prezente, sugerând o hepatită virală. Leziunile patologice pot fi minime sau cu aspect de modificări inflamatorii nespecifice sau cu tablou de hepatită granulomatoasă.

Endocardita cu *C. burnetti* este rară, dar importantă pentru diagnostic, mai ales în cazul endocarditelor infecţioase cu hemoculturi negative. Sigmoidele aortice sunt cel mai frecvent afectate, cu producerea de vegetaţii şi insuficienţă aortică moderată sau severă. Frecvent este necesară intervenţia chirurgicală precoce, întrucât tratamentul antibiotic sterilizează rar leziunile ricketssiene.

Tromboflebita la venele periferice este o complicaţie frecventă; ea se poate însoţi de tromboembolism pulmonar.

Alte numeroase complicaţii sunt posibile, dar rare: pericardită, miocardită, artrită, otită, meningită (limfocitară), neuropatii, epididimită, orhită, anemie hemolitică, adenopatie mediastinală mimând limfomul. Diagnosticul lor etiologic este dificil, mai ales când manifestările pulmonare ale febrei Q sunt uşoare.

În fapt, cu excepţia determinărilor hepatice şi endocarditice, febra Q este o boală uşoară şi cu evoluţie benignă. Infecţia cu *Coxiella burnetti* poate – foarte rar, îmbrăca o *formă cronică,* în care sunt prezente endocardita, hepatomegalia şi/sau splenomegalia, teste biologice de inflamaţie.

Tratament. *C. burnetti* este sensibil *in vitro* la tetraciclină şi cloramfenicol, dar aceste antibiotice sunt bacteriostatice şi nu bactericide.

Pneumonia din febra Q se tratează, de elecţie, cu tetraciclină 2 g/zi sau doxiciclină (100 mg de 2 ori pe zi), o perioadă de 7-14 zile. Chinolonele sunt de asemenea eficace o perioadă de 7-14 zile. Sub tratament febra scade în 1-3 zile, manifestările clinice şi radiologice regresează rapid şi boala se vindecă fără sechele. O altă alternativă posibilă şi eficientă ar constitui-o asociaţia doxiciclină + rifampicină. Endocardita cu *C. burnetti* sau forma cronică de febră Q (de altfel rară), se tratează cu tetraciclină, doxiciclină, trimetoprim-sulfamethazol şi rifampicină, în diverse combinaţii.

PNEUMONIA CU MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Micoplasmele sunt un grup heterogen de microorganisme, care diferă de bacteriile clasice prin incapacitatea lor de a sintetiza un perete celular

solid, ceea ce le face rezistente la antibioticele active pe peretele celular. Ele sunt cele mai mici organisme capabile de existenţă extracelulară şi produc o mare varietate de boli la om, animale şi păsări.

Mycoplasma pneumoniae este cea mai importantă specie de micoplasme; ea produce la om o infecţie respiratorie acută de tipul traheobronşitei, şi în aprox. 10% din cazuri o pneumonită caracteristică. Alte specii de micoplasme, *My. hominis* şi *My. urealyticum* sunt implicate în producerea unor boli urogenitale, dar posibil şi cu alte localizări (articulare).

Infecţia cu *M. pneumoniae* determină cea mai frecventă pneumonie interstiţială după gripă şi este responsabilă de aprox. 2-15% din toate pneumoniile câştigate în afara spitalului şi mai mult de 25% din pneumoniile la adolescenţi şi tineri. Din cauza aspectului clinic şi radiologic atipic faţă de pneumonia pneumococică, pneumonia produsă de *M. pneumoniae* mai este denumită şi *pneumonie atipică* sau *atipică primară.*

Etiologie. Patogenie. Infecţia se transmite de la o persoană la alta, pe cale inhalatorie, prin intermediul picăturilor de secreţii respiratorii şi probabil este necesară o expunere mai intensă, pentru realizarea infecţiei. Aceasta explică incidenţa mai mare a pneumoniei la membrii aceleiaşi familii sau în colectivităţi de tineri (şcoli, internate, unităţi militare etc.).

După inhalarea materialului infectat cu *My. pneumoniae*, microorganismul se leagă prin intermediul acidului neuraminic de celule epiteliale ale tractului respirator, iniţiază o injurie locală şi penetrează în mucoasa respiratorie, realizând un proces inflamator. Injuria celulară poate fi mediată şi de radicalii liberi de oxigen. Se realizează în final o pneumonită interstiţială şi alveolară, asociată cu bronşită şi bronşiolită. Din punct de vedere histologic leziunile includ hiperemia mucoasei traheobronşice cu acumularea de monocite şi macrofage, dar mai ales infiltrat celular interstiţial pulmonar şi exsudat alveolar cu celule inflamatorii mononucleare.

Este foarte probabil ca, în dezvoltarea leziunilor pulmonare şi a celor extrapulmonare – relativ frecvente în infecţia cu micoplasme, să intervină şi mecanisme imunitare pe lângă infecţia directă. Astfel *My. pneumoniae* ar stimula limfocitele T şi ar activa celulele B, ceea ce explică apariţia complexelor imune circulante la aprox. 40% din persoanele infectate. Complexele imune împreună cu dezvoltarea autoanticorpilor faţă de variate ţesuturi (plămân, cord, creier, ficat etc.) pot contribui la lezarea şi inflamaţia diverselor organe, explicându-se astfel diversitatea determinărilor extrapulmonare.

Vindecarea bolii şi rezistenţa faţă de infecţie sunt corelate cu producerea anticorpilor specifici IgG şi IgA. Anticorpii IgG împreună cu complementul favorizează liza microorganismelor şi fagocitatea lor de către mononucleare, macrofage alveolare şi leucocite polinucleare, iar anticorpii IgA inhibă fixarea micoplasmelor la nivelul epiteliului respirator. Pe de altă parte anticorpii circulanţi cresc rezistenţa gazdei faţă de infecţie, fără ca protecţia să fie absolută. Determinarea acestor anticorpi prin metoda de fixare a complementului reprezintă una din principalele modalităţi de confirmare a diagnosticului.

Tablou clinic. După o perioadă de incubaţie a infecţiei de 14-21 zile, *debutul bolii* poate fi acut, dar mai frecvent insidios, cu febră, cefalee şi afectarea medie a stării generale. Cei mai mulţi bolnavi infectaţi cu *My. pneumoniae* fac rinofaringită, traheobronşită acută sau mai rar bronşiolită acută şi numai în aproximativ 10% din cazuri o pneumonită predominant interstiţială. Bronşita acută produsă de micoplasme poate agrava suferinţa bolnavilor cu astm bronşic sau BPOC şi chiar determina insuficienţă respiratorie acută la aceşti bolnavi.

Bolnavii cu pneumonie sunt febrili, au cefalee, adesea mialgii, rinoree şi dureri faringiene. Tusea este însă simptomul dominant; ea este neproductivă, persistentă – până la câteva săptămâni – uneori chinuitoare. La 1/3 din bolnavi tusea se însoţeşte de spută mucoasă sau mucopurulentă, fără floră microbiană pe frotiu. Aprox. 5% din bolnavi au dureri pleurale.

Examenul fizic pulmonar poate releva date extrem de disparate. La debut, percuţia şi auscultaţia pulmonară pot să nu releve nici o modificare patologică. Ulterior se pot găsi subcrepitante fine, bilateral bazal sau raluri sibilante şi subcrepitante bazal. La aprox. 20% din bolnavi sunt prezente şi semne de pleurezie mică unilaterală şi tranzitorie. Pleurezia poate fi evidenţiată, uneori, numai radiologic, dar foarte rar ea poate fi importantă şi bilaterală. Lichidul pleural este exsudat, cu nivele de glucoză normale şi sediment nespecific, cu leucocite polinucleare şi celule mononucleare.

În perioada de stare a pneumonitei pot fi prezente şi alte manifestări extrapulmonare, sugerând diagnosticul etiologic: congestia timpanului (uneori cu hemoragii, bule), conjunctivită, sinuzită, adenopatie cervicală, rash, disociaţie puls-temperatură.

Examenul radiologic arată de regulă modificări mai mari decât examenul clinic, evidenţiind semne de *pneumonită predominant interstiţială*. Imaginea caracteristică este cu opacităţi difuze, puţin intense, cu margini imprecise, hilifuge, cu extensie bazală. Se mai pot găsi însă: infiltrate dense, centrale, cu margini estompate; condensări sistematizate; opacităţi reticulonodulare puţin dense şi cu margini imprecise, dispuse hilio-bazal în asociaţie cu un desen peribronhovascular accentuat în aceleaşi regiuni; atelectazii lamelare bazale; aspect de revărsat pleural mic, însoţit de modificări pulmonare sugestive. Modificările radiologice regresează în 10-20 zile, dar uneori rezoluţia lor completă necesită mai multe săptămâni.

Examenele uzuale de laborator sunt necaracteristice. Leucocitoza este moderat crescută, ca şi VSH. Uneori se întâlnesc neutropenie, limfocitoză şi monocitoză.

Examenul de spută (coloraţia Gram) arată o marcată predominanţă a celulelor mononucleare, prezenţa unui mare număr de leucocite polinucleare sugerând o altă etiologie a pneumoniei; flora microbiană în spută este săracă sau absentă.

Diagnosticul microbiologic se confirmă, în cadrul unor laboratoare speciale prin *cultura*, pe medii speciale, a micoplasmei din spută sau din lichidul de spălătură faringiană. Germenul creşte în 7-10 zile, cu evidenţierea unor colonii tipice la examenul microscopic.

Explorarea serologică, mai rapidă şi mai simplă, evidenţiază apariţia aglutininelor la rece, la aprox. 70% din bolnavi. Acestea sunt anticorpi IgM care apar la 7-10 zile de la debutul infecţiei şi se găsesc la titruri maxime la 2-6 săptămâni de boală. Titrurile semnificative sunt de cel puţin 1/80, dar pot atinge şi valori de 1/1000. Creşterea titrurilor aglutininelor la rece se poate întâlni însă şi în alte boli pulmonare sau extrapulmonare ca gripa, ciroza, leucoza limfatică, anemia Biermer, mononucleoza infecţioasă. Bolnavii cu titruri semnificative de aglutinine la rece şi pneumonie cu micoplasme pot dezvolta anemie hemolitică autoimună, rareori însă severă.

Reacţia de fixare a complementului este utilizată în mod curent pentru stabilirea fermă a diagnosticului. Anticorpii fixatori de complement încep să crească la o săptămână de la debutul infecţiei şi ating un nivel maxim la 3-4 săptămâni. Creşterea de 4 ori a titrului de anticorpi semnifică o infecţie recentă.

Evoluţie. Complicaţii. De regulă, în cazurile de pneumonie cu micoplasme, febra, cefaleea şi afectarea stării generale se remit în 3-10 zile. Tusea poate rămâne persistentă, până la 2-3 săptămâni, dispărând odată cu normalizarea imaginii radiologice. Evoluţia pneumoniei, chiar netratată cu antibiotice, este benignă şi autolimitată. *Infecţia bacteriană secundară*, relativ frecventă în pneumonitele virale, este neobişnuită în pneumonia cu *Mycoplasma*. Rareori la adult se produce un sindrom de detresă respiratorie acută cu insuficienţă respiratorie severă şi eventual evoluţie fatală.

Infecţia cu *Mycoplasma*, mai ales în cadrul unei pneumonite, se poate asocia cu manifestări extrapulmonare, adevărate complicaţii cu prognostic variabil.

Complicaţii hematologice, foarte rare, pot fi redutabile: anemie hemolitică autoimună, trombocitopenie şi coagulare intravasculară diseminată. O anemie hemolitică semnificativă se produce de obicei la 2-3 săptămâni de la debutul bolii, în prezenţa unor titruri mari de aglutinine la rece, dar o hemoliză subclinică poate fi detectată la 2/3 din cazuri. Aglutininele la rece, pot fi responsabile de apariţia unui sindrom Raynaud, acrocianozei sau CID.

Modificări dermatologice cutaneomucoase pot complica pneumonia în primele 2 săptămâni de evoluţie. Ele pot fi de tip rash (macular, peteşial), eritem nodos şi multiform sau eritem multiform major – sindrom Stevens-Johnson.

Complicaţiile cardiace sunt posibile, la aprox. 7% din bolnavi. Ele pot fi miocardite minime, numai cu expresie histologică şi electrocardiografică, miocardite patente cu manifestări clinice şi paraclinice, miopericardite sau pericardite cu lichid. Afectarea cardiacă, uneori este mai expresivă decât cea pulmonară.

Complicaţiile neurologice sunt cele mai severe şi cele mai grave complicaţii extrapulmonare ale infecţiei cu *Mycoplasma*. Au fost astfel semnalate: meningită aseptică tranzitorie; meningoencefalite cu dezorientare, edem papilar, hemiplegie sau comă; mielită transversă; ataxie cerebeloasă; angeite cerebrale granulomatoase; neuropatii periferice şi de nervi cranieni. În afectarea

cerebrală Lcr poate fi normal sau poate arăta discretă creştere a proteinorahiei şi pleiocitoză, predominant cu mononucleare. Modificările morfologice evidenţiază hemoragii locale, infiltrat perivascular cu mononucleare şi, mai rar, proliferare glială.

Alte complicaţii sunt rarităţi, dar pot crea mari dificultăţi de diagnostic: artralgii-poliartrită, hepatită anicterică, splenomegalie, limfadenopatie generalizată, nefropatie interstiţială sau glomerulonefrită minimă.

Tratament. Formele uşoare de pneumonie cu *My. pneumoniae* pot să fie tratate simptomatic, cu inhibante ale tusei, antipiretice şi analgezice. În schimb formele febrile, cu infiltrate radiologice sau cu determinări extrapulmonare necesită tratament cu eritromicină (2 g/zi) sau tetraciclină (2 g/zi) sau doxiciclină (100 mg de 2 ori/zi) pentru o perioadă de 10-14 zile sau chiar 21 zile. Cu o eficacitate similară cu a eritromicinei şi mai bine tolerate, sunt claritromicina (500 mg la 12 ore) sau azithromicina (500 mg ziua 1, apoi 250 mg/zi).

Sub tratament febra, tusea şi semnele de pneumonită – clinice şi radiologice – se şterg mai rapid, iar complicaţiile devin improbabile.

Când nu se poate exclude pneumonia cu *Legionella* sau o pneumonie pneumococică, este preferabilă administrarea de eritromicină.

PNEUMONII NOSOCOMIALE

Pneumoniile nosocomiale sunt o parte importantă a infecţiilor nosocomiale (dobândite în spital), definite ca infecţiile care se produc la pacienţi după admiterea în spital, fie că sunt legate sau nu de un act diagnostic sau terapeutic. Ele sunt determinate în special de flora autohtonă, în condiţiile unei scăderi a capacităţii de apărare a gazdei. O definiţie mai riguroasă a pneumoniilor nosocomiale include însă mai multe criterii:

1. Debutul pneumoniei cu puţin după 72 ore de la spitalizare;
2. Semne fizice de condensare pulmonară sau aspect infiltrativ la examenul radiologic pulmonar;
3. Prezenţa, cel puţin a unui element, din următoarele:
   - spută purulentă
   - izolarea unui patogen din sânge, aspirat traheal, biopsie pulmonară sau aspirat bronşic
   - titru de anticorpi diagnostic
   - dovada histopatologică a pneumoniei.

De subliniat că examenul bacteriologic al sputei este de ajutor limitat pentru un diagnostic microbiologic specific, întrucât în specimenele de spută se pot izola mai mulţi patogeni potenţiali, chiar înainte de debutul pneumoniei.

Epidemiologie. Incidenţa pneumoniilor nosocomiale este variabilă, în jur de 1% în spitalele generale, dar este maximă în unităţile de terapie intensivă, unde incidenţa poate creşte la aprox. 12%, în special la bolnavii ven-

tilaţi mecanic. Pacienţii cu sindrom de detresă respiratorie acută dezvoltă până la 70%, pneumonii nosocomiale. Prevalenţa pneumoniei variază direct cu vârsta, crescând de peste 3 ori (1,5 cazuri/100 pacienţi) la pacienţii peste 65 ani.

Gravitatea pneumoniilor nosocomiale este unanim recunoscută; mortalitatea este în medie de 20-25%, dar are mari variaţii, putând ajunge la 75%, în funcţie de boala de bază şi agentul patogen.

Etiologie. Patogenie

Etiologia cuprinde un spectru larg de microorganisme. Bacteriile aerobe gramnegative din familia *Enterobacteriacee* (*E. coli*, Proteus, *Klebsiella pneumoniae* etc.) sunt implicate în 40% din pneumonii, *Staphylococcus aureus* în 25% şi *Pseudomonas aeruginosa* în 15%. *S. pneumoniae, H. influenzae*, fungii *(Candida, Aspergilus)*, virusuri (virusul citomegalic, influenza A), *Legionella pneumophila* produc mai rar pneumonii nosocomiale. În circumstanţe speciale, mai multe microorganisme pot fi responsabile de producerea pneumonitei.

Există mai multe explicaţii pentru predominanţa etiologică a bacteriilor gramnegative şi a *S. aureus*. Bacteriile gramnegative din familia Enterobacteriaceelor – floră normal colonică, colonizează căile respiratorii ale pacienţilor severi. *P. aeruginosa* trăieşte în mediile apoase de spital şi este transmisă la pacienţi, în special prin echipamentele de terapie respiratorie. *S. aureus* colonizează regiunile anterioare ale cavităţii nazale la personalul din spital şi este transmis la bolnav prin contactul zilnic cu personalul de îngrijire sau de la alţi bolnavi.

Multiple studii au stabilit *factorii de risc independenţi*, endogeni şi exogeni – care cresc riscul de pneumonii nosocomiale (tabelul XI).

TABELUL XI

Factorii de risc pentru pneumonii nosocomiale
(după Dal Nogare A. R. – 1995)

Endogeni
Vârsta
BPOC
Alterarea stării de conştienţă
Severitatea bolii de bază
Exogeni
Sonde endotraheale
Corticosteroizi (imunosupresive)
Chirurgie
Sonde nasogastrice
Terapie antibiotică anterioară
Tratamente cu antagonişti H_2/antiacide

Vârsta avansată (peste 70 ani) şi debilitatea legată de vârstă cresc de peste două ori riscul. BPOC are un risc de patru ori mai mare, datorită reducerii *clearance*-ului mucociliar şi bacteriilor aspirate. Alterarea stării de

conştienţă permite aspirarea din orofaringe a germenilor gramnegativi colonizaţi. Sondele endotraheale oferă o suprafaţă pentru colonizarea bacteriilor şi însămânţarea pulmonară. Ventilaţia mecanică creşte suplimentar riscul, în special în raport cu durata intubaţiei. Riscul de pneumonie este de peste 10 ori mai mare la pacienţii intubaţi decât la alţi pacienţi spitalizaţi şi pneumonia se dezvoltă la peste 50% din pacienţii cu traheostomie care necesită ventilaţie mecanică. După chirurgia toracică şi abdominală superioară, mulţi pacienţi nu respiră profund şi nu pot tuşi, ceea ce reduce *clearance*-ul mecanic şi favorizează atelectazia. Sondele nasogastrice (pentru aspiraţie, alimentaţie) pot creşte riscul de pneumonie, prin posibila aspiraţie de lichid gastric; la bolnavii severi, conţinutul gastric este adesea neacid, ca urmare a bolii, folosirii de antisecretorii (antagonişti de H_2, omeprazol) sau alimentaţiei gastrice, ceea ce permite colonizarea cu bacterii gramnegative şi ulterior aspirarea lor în plămân. Colonizarea gastrică se corelează cu un pH > 4, condiţie care creşte incidenţa pneumoniei.

Tratamentul antibiotic anterior modifică flora bacteriană normală a pacientului, atât la nivelul orofaringelui, cât şi a colonului. Antibioticele induc scăderea anaerobilor colonici, favorizând indirect proliferarea bacteriilor gramnegative rezistente la antibiotice.

Patogenie. Pneumonia nosocomială se dezvoltă datorită germenilor care ajung prin aspirare la nivelul plămânului şi când este depăşită capacitatea de apărare a gazdei. Pneumonia se produce dacă aspirarea şi colonizarea este suficient de mare, microorganismele sunt virulente şi capacitatea de apărare a gazdei scăzută. Calea principală de însămânţare a plămânului este aspirarea de secreţie nasofaringiană (colonizată predominant cu germeni gramnegativi), atât la pacienţii neintubaţi, cât şi la cei intubaţi. Alte căi posibile sunt: aspirarea de conţinut esofagian sau gastric, inhalarea de aerosoli infectanţi, inhalarea directă în căile aeriene la pacienţii intubaţi.

Capacitatea bacteriilor de a persista, prolifera şi coloniza căile respiratorii – inclusiv structurile pulmonare – este determinată de aderenţa acestora de celulele epiteliale respiratorii. Factorii de risc pentru infecţia nosocomială alterează celulele epiteliale, permiţând o aderenţă crescută a bacteriilor gramnegative. Baza moleculară a creşterii aderenţei germenilor gramnegativi o reprezintă creşterea proteazelor în secreţiile respiratorii şi reducerea severă a fibronectinei de pe suprafaţa celulelor epiteliale. Aderenţa şi colonizarea germenilor conduce la infecţie, dacă capacitatea de apărare a gazdei este depăşită. Unii din factorii de risc, care favorizează aderenţa microbiană, scad şi *clearance*-ul mucociliar şi interferă cu funcţia imunitară – celulară şi umorală – a plămânului.

În ultimii ani a fost subliniat rolul stomacului, ca rezervor potenţial de bacterii gramnegative şi *S. aureus*. La persoanele cu pH gastric < 3, germenii ajunşi în stomac sunt rapid distruşi. La bolnavii severi, frecvent trataţi cu antiacide sau blocanţi de H_2 şi care au pH gastric > 4, aspiratul gastric conţine un număr mare de bacterii gramnegative şi *S. aureus*; germenii pot subsecvent coloniza orofaringele şi traheea. Sondele nasogastrice disrup ba-

riera funcţională a sfincterului esofagian inferior şi facilitează mişcarea bacteriilor din stomac în căile respiratorii.

În raport cu condiţiile patogenice şi factorii de risc pentru pneumonii nosocomiale s-au identificat condiţiile clinice care sunt mai frecvent asociate cu un tip bacteriologic de infecţie (tabelul XII). Aceste elemente orientative ajută decizia terapeutică, înainte de probarea prin teste de laborator specifice, a tipului bacteriologic de pneumonie nosocomială.

TABELUL XII

Pneumonia nosocomială: patogenii asociaţi cu factorii de risc ai pacientului

S. aureus:	Antecedente de gripă, comă, diabet zaharat, traumatism cerebral, insuficienţă renală, tratament anterior cu antibiotice
P. aeruginosa:	Ventilaţie mecanică prelungită, traheostomie, boală pulmonară cronică, terapie antimicrobiană anterioară, corticosteroizi
Anaerobi:	Chirurgie toraco-abdominală recentă, aspiraţie importantă, dentiţie defectuoasă
Legionella:	Corticosteroizi, chimioterapie citotoxică

Diagnostic

Gravitatea pneumoniilor dobândite în spital impune un diagnostic precoce şi corect, inclusiv identificarea precisă a germenului responsabil de infecţia pulmonară. La bolnavii fără factori de risc specifici şi fără antecedente de boală pulmonară, pneumoniile nosocomiale au manifestări clinice similare cu cele survenite în afara spitalului. La bolnavii severi, cu factori de risc, tabloul clinic este de afectare pulmonară severă, dar evoluţia bolii de bază poate masca prezenţa pneumoniei. Germenii care produc pneumonie nosocomială realizează cel mai adesea o pneumonie necrotizantă, rapid progresivă, cu extensie pleurală şi eventual empiem.

Diagnosticul pozitiv al pneumoniei este evocat în faţa unui tablou clinic care asociază febră, expectoraţie purulentă sau hemoptoică, leucocitoză şi aspect radiologic de infiltrat pulmonar nou sau progresiv. Diagnosticul radiologic poate fi dificil în absenţa unei radiografii pulmonare de referinţă efectuată înaintea bolii pulmonare actuale sau când tabloul clinic este de detresă respiratorie acută.

Criteriile de diagnostic enunţate, specifice pentru pneumonie sunt valabile pentru persoanele anterior sănătoase şi fără o boală pulmonară anterioară; în cazul pacienţilor ventilaţi mecanic sau cu alţi factori de risc, criteriile sunt sensibile dar nu specifice, alte procese neinfecţioase putând mima pneumonia nosocomială. Pneumonia nosocomială necesită un *diagnostic diferenţial* riguros, cu alte condiţii patologice, mai ales la pacienţii la care pneumonia (infiltratul pulmonar) nu răspunde la o terapie corectă. Printre acestea importante sunt: atelectazia, embolia pulmonară cu infarct, insuficienţa cardiacă congestivă, pneumonita chimică, contuzia pulmonară (în cazul traumatismelor) şi sindromul de detresă respiratorie a adultului. Aceste diagnostice alternative nu numai că pot mima pneumonia, dar pot şi complica evoluţia unui pacient care are infecţie pulmonară nosocomială actuală.

Diagnosticul complet al unei pneumonii nosocomiale include de asemenea evaluarea generală a bolnavului şi diagnosticul bacteriologic. *Evaluarea generală* deşi nu contribuie la identificarea unei etiologii specifice, defineşte severitatea bolii şi nuanţează dozele de antibiotice utilizate. În afară de datele clinice clasice, evaluarea generală trebuie să includă după caz: radiografii pulmonare, eventual toracenteză (şi examene corespunzătoare), electroliţii serici, testele funcţionale hepatice şi renale, gazele sanguine, evaluare cardiacă.

Diagnosticul bacteriologic este esenţial; el poate fi sugerat de factorii de risc prezenţi, dar trebuie precizat cu rigurozitate având în vedere specificitatea tratamentului antiinfecţios.

Examenul sputei, recoltat după tehnica curentă, dă rezultate care trebuie interpretate cu prudenţă, având în vedere dificultăţile separării colonizării bacteriene a căilor respiratorii superioare de infecţia pulmonară reală. Se consideră că frotiul de spută este reprezentativ pentru secreţiile din căile aeriene inferioare, când pe câmpul microscopic se găsesc cel puţin 10 celule epiteliale sau un număr mare de polimorfonucleare (cel puţin 20-25). Prezenţa BK în spută sau *Legionella* indică totdeauna infecţie bronhopulmonară, dar prezenţa de germeni gramnegativi, stafilococ sau *Haemophilus*, poate indica contaminare prin flora orofaringiană. Când nu există contraindicaţii specifice, la bolnavii neventilaţi, secreţiile respiratorii pot fi recoltate prin puncţie traheală; la bolnavii intubaţi sau cu traheostomie, se poate folosi pentru examenul bacteriologic aspiratul traheal. Aceste metode de recoltare a secreţiilor respiratorii pentru diagnosticul bacteriologic al pneumoniilor nosocomiale au o rată mare de rezultate fals pozitive şi frecvent izolează mai mulţi patogeni, potenţial cauzali. Valoarea lor este astfel limitată.

În ultimii ani în diagnosticul bacteriologic se folosesc trei tehnici de recoltare a secreţiilor din căile aeriene inferioare; aspirarea, periajul şi lavajul bronhoalveolar. Fiecare din aceste metode pot fi realizate cu ajutorul bronhoscopului sau folosind un cateter endobronşic. Aspirarea presupune sucţiunea de secreţii respiratorii. Periajul se referă la introducerea unui cateter în căile aeriene distale, o manevră de periere şi recoltarea secreţiilor. Lavajul bronhoalveolar presupune o instilare secvenţială şi aspirarea soluţiei fiziologice, într-un subsegment pulmonar, cu ajutorul bronhoscopului sau unui cateter. Tehnicile de periere bronşică şi lavajul bronhoalveolar realizează contaminări minime ale secreţiilor respiratorii şi furnizează diagnostice bacteriologice specifice în pneumoniile nosocomiale, între 70 şi 90% din cazuri.

De excepţie, dar şi cu riscuri (pneumotorax, sângerare) se pot folosi tehnici invazive: puncţie-aspiraţie transtoracică, biopsie pulmonară clasică. Combinarea metodelor moderne (lavajul bronhoalveolar – recoltarea secreţiilor prin periaj bronşic) a ameliorat substanţial sensitivitatea diagnosticului bacteriologic în pneumoniile nosocomiale realizând o specificitate de aproape 100%.

Tratament

Tratamentul curativ al pneumoniilor nosocomiale pleacă de la ideea că acestea sunt boli grave, cu mortalitate excesivă, dependentă de terenul bolna-

vului, de factorii de risc prezenţi şi de tipul de germeni şi virulenţa lor. În aceste condiţii, tratamentul vizează: 1. măsuri terapeutice speciale – în majoritatea cazurilor – ca pentru pneumonii grave: oxigenoterapie, suport medicamentos cardiocirculator, echilibrare hidroelectrolitică şi acidobazică, terapia suportivă pentru organele vitale; 2. tratament antiinfecţios.

Obiectivul esenţial al *terapiei* îl reprezintă controlul infecţiei agresive şi sterilizarea plămânului, ameliorările subsecvente urmând controlului infecţiei. Tratamentul antiinfecţios trebuie astfel început urgent, pe baze empirice, deşi prezumpţia etiologică poate fi orientată de circumstanţele clinice (factorii de risc). De regulă nu se aşteaptă rezultatul testelor diagnostice microbiologice specifice (aspirarea prin bronhoscop, lavaj bronhoalveolar) care sunt laborioase şi care, de multe ori sunt utile numai la un subgrup din toţi pacienţii cu pneumonie nosocomială. În caz de eşec terapeutic şi după obţinerea unor date microbiologice precise (culturi cantitative, sensibilitate la antibiotice) se poate trece la o terapie antiinfecţioasă ţintită.

În precizarea tratamentului antiinfecţios se au în vedere, pe baza unor conferinţe de consens, trei elemente: severitatea pneumoniei, prezenţa factorilor de risc pentru pneumonie nosocomială şi germenul patogen înalt prezumat sau precizat.

În *formele uşoare-moderate* de pneumonie şi *fără factori de risc*, foarte probabil sunt implicate microorganisme gramnegative nonpseudomonale (ca specii de *Klebsiella, Enterobacter, E. coli, Proteus, Serratia*) sau *H. influenzae* (core organisms). Acest tip de pneumonie poate fi tratată cu monoterapie şi, mai rar, cu terapie combinată, cu aceleaşi rezultate (tabelul XIII). În monoterapie pot fi folosite cefalosporine din a 2-a generaţie (cefuroxime) sau din a 3-a generaţie (cefotaxime, ceftriaxone) sau o fluoroquinolonă (ciprofloxacin, ofloxacin) sau o combinaţie de betalactamine/betalactamaza inhibitor (ampicilina/sulbactam). În terapia combinată, se foloseşte cefazolin şi gentamicină.

TABELUL XIII

Regim antibiotic pentru pneumonia nosocomială, forma uşoară-medie, fără factori de risc specifici

Cefalosporine din generaţia a 2-a: cefuroxime
Cefalosporine din generaţia a 3-a: cefotaxime, ceftriaxone
Fluoroquinolone: ciprofloxacina, ofloxacina
Beta lactamine/beta lactamază inhibitor: ampicilina/sulfactam
Cefazoline şi gentamicina

Pentru formele medii ca severitate de pneumonie şi cu factori de risc specifici prezenţi sau *pneumoniile grave*, sunt necesare şi obligatorii asociaţiile de medicamente antiinfecţioase, având în vedere probabila implicare a *P. aeruginosa, S. aureus*, asociaţiei de germeni sau mai rar, germenilor gram negativi nonpseudomonali.

Dacă pacientul are factori de risc pentru *S. aureus* (diabet, comă, insuficienţă renală, gripă recentă, traumatism cerebral) sau germenul a fost iden-

tificat printr-un test diagnostic corect, se pot folosi: vancomicina – dacă există la bolnav sau în spital *S. aureus* rezistent la meticilină – sau nafcilină sau cefazoline.

În pneumoniile grave şi la care de obicei sunt prezenţi multipli factori de risc (spitalizare prelungită, în special în unităţi de terapie intensivă, tratamente antibiotice anterioare, şi ventilaţie mecanică etc.) se are în vedere, până la un diagnostic bacteriologic precis, probabilitatea infecţiei cu *P. aeruginosa* sau a infecţiei multimicrobiene. În acest caz se folosesc: combinaţii bactericide sinergice ca betalactamine active antipseudomonale (cefalosporine din generaţia a 3-a) + aminoglicozide sau aminoglicozide + fluoroquinolone sau alte combinaţii de antibiotice (tabelul XIV). Astfel de asocieri lărgesc spectrul activităţii antibacteriene pentru a acoperi posibilitatea infecţiei cu patogeni rezistenţi, a trata infecţia multimicrobiană şi a preveni rezistenţa antimicrobiană.

TABELUL XIV

Opţiuni terapeutice pentru pneumonii nosocomiale forme medii, cu factori de risc specifici sau forme grave

Etiologie	*Regim terapeutic*
Probabil *S. aureus*	Vancomicina Nafcillina sau cefazoline
Probabil *P. aeruginosa* sau infecţie polimicrobiană	Ceftazidime + aminoglicozid Imipenem + aminoglicozid Aztreonam + aminoglicozid Fluoroquinolona + aminoglicozid Ticarciline/clavulanat + aminoglicozide Ceftazidime + Clindamicina (sau metronidazol) + aminoglicozide Aztreonam + clindamicina (sau metronidazol) + aminoglicozide Fluoroquinolona + clindamicina (sau metronidazol) + aminoglicozide

Eficacitatea tratamentului antibiotic în pneumonia nosocomială trebuie apreciată după câteva zile de la începerea acestuia. Rezoluţia pneumoniei poate fi definită clinic sau microbiologic. Rezoluţia clinică este definită prin ameliorarea purulenţei sputei, a febrei şi oxigenării, împreună cu reducerea semnelor radiologice, a insuficienţelor de organ şi întreruperea ventilaţiei mecanice. Răspunsul microbiologic este mai greu de apreciat, având în vedere dificultatea recoltărilor corecte de secreţii pentru teste bacteriologice, examenul de spută având valoare limitată (germenii pot rămâne colonizaţi în căile respiratorii superioare).

Lipsa de răspuns la tratamentul antibiotic poate rezulta din factori care ţin de gazdă, de bacterie şi de efectele antibioticelor. În caz de nerezoluţie a pneumoniei trebuie luate în discuţie procese neinfecţioase pulmonare care mimează pneumonia. Lipsa de răspuns la terapie poate rezulta din prezenţa

unui patogen neobişnuit şi neidentificat, de rezistenţa microbiană dezvoltată în cursul terapiei, de o suprainfecţie care a complicat evoluţia bolii, precum şi de opţiunea de antibiotice necorespunzătoare pentru infecţie. Rezistenţa antimicrobiană creşte, de obicei la bolnavii în stare critică, în special dacă au primit antibiotice înainte de debutul pneumoniei. Unele microorganisme sunt greu de eradicat, ca de ex. *P. aeruginosa*, mai ales dacă se foloseşte monoterapia.

Durata tratamentului pneumoniilor nosocomiale este individualizată, în raport cu factorii de risc specifici (reduşi, îndepărtaţi sau persistenţi), cu severitatea pneumoniei (criteriile de severitate similare cu alte tipuri de pneumonii) şi mai puţin cu germenul patogen incriminat. Tratamentul se întinde, pentru cazurile cu evoluţie favorabilă, între 10-21 zile, cu mari variaţii individuale.

Prevenirea pneumoniilor dobândite în spital presupune măsuri multiple atât pentru bolnavii spitalizaţi, cât şi pentru mediu de spital. Printre aceste măsuri, importante sunt: folosirea raţională şi extrem de limitată a antibioticelor în scop de prevenţie; creşterea mecanismelor de apărare a gazdei; limitarea la strictul necesar a sondelor endotraheale şi a ventilaţiei mecanice; folosirea limitată a sondelor nasogastrice, a terapiei antisecretorii şi antiacide prescriindu-se la nevoie medicaţie citoprotectoare gastrică (sucralfat în loc de blocanţi de H_2). De egală importanţă sunt măsurile de supraveghere bacteriologică a zonelor din spital cu risc înalt (servicii de terapie intensivă, săli de operaţie, săli de urgenţă etc.), evitarea contaminării echipamentelor de oxigenoterapie sau de terapie intensivă respiratorie, şi nu în ultimul rând supravegherea bacteriologică a personalului medico-sanitar din spital.

PNEUMONII ÎN CONDIŢII DE IMUNITATE COMPROMISĂ

Bolnavii cu imunitate compromisă pot dezvolta afecţiuni pulmonare de o mare diversitate etiologică şi clinico-radiologică. O mare parte din acestea sunt pneumonite de cauză infecţioasă; ele sunt produse în special de „germeni oportunistici“, microorganisme puţin virulente care nu produc decât excepţional infecţii manifeste radioclinic la o gazdă sănătoasă, dar care determină infecţii pulmonare grave la persoane cu imunitate deprimată sau compromisă. Alte manifestări pulmonare sunt neinfecţioase (tabelul XV) şi pot fi rezultatul determinărilor pulmonare ale bolii de bază care produc depresie imunitară sau sunt urmarea terapiei citotoxice, imunodepresive sau iradierii, aplicate la bolnavi.

Diferenţierea acestor tipuri de pneumopatii este de cele mai multe ori extrem de grea şi necesită, aproape totdeauna, în afara explorărilor paraclinice convenţionale, examenul secreţiilor respiratorii recoltate prin tehnici similare ca pentru pneumonii nosocomiale. Adesea sunt folosite bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar, biopsia transbronşică şi chiar biopsia pulmonară.

Condiţiile patologice care realizează depresii imune severe sunt numeroase, dar limitate ca frecvenţă (tabelul XVI); ele se referă la deficite imuno-

TABELUL XV

Infiltrate pulmonare neinfecţioase în condiţii de imunitate compromisă

Pneumonita indusă prin medicaţie citotoxică
Pneumonita de iradiere/fibroza
Edem pulmonar
Extensie pulmonară a neoplaziei
Infiltrat leucemic
Leucostaza
Hemoragie pulmonară
Infarct pulmonar

TABELUL XVI

Condiţii patologice asociate cu deficite imune

Infecţia cu HIV	Tumorile solide (rar)
Hipo- sau agamaglobulinemii	Splenectomia
Limfoame	Neutropenia
Leucemia limfoidă cronică	Lupusul eritematos sistemic
Mielomul multiplu	Chimioterapia citotoxică
Leucemia mieloidă	Terapia cu radiaţii
Anemia aplastică	Terapia corticosteroidă
	Transplantul de organe

logice umorale (celule B), deficite imune mediate celular (celule T), deficite de complement, defecte şi anomalii granulocitare, hiposplenism.

În fruntea listei se găseşte SIDA, care în evoluţia bolii se însoţeşte de imunodepresie severă, dar, de asemenea, importante sunt: persoanele cu transplant medular, renal, cardiac sau hepatic; pacienţii cu hepatopatii maligne; persoanele sub chimioterapie citotoxică sau cure de radiaţii, pentru neoplazii variate; deficitele imune primare sau secundare, rezultând în principal din chimioterapie citotoxică ± corticoterapie; splenectomia; lupusul eritematos sistemic etc.

Etiologia infecţiilor pulmonare în condiţii de imunitate compromisă poate fi bacteriană, virală, micobacteriană, fungică sau parazitară. Frecvenţa, morbiditatea şi modul de prezentare a infecţiei variază cu gradul imunodepresiei, cu prevalenţa microorganismelor la bolnav şi în mediu, precum şi cu măsurile de profilaxie realizate. La pacienţii cu sinteză anormală de imunoglobuline (ex. hipo- şi agamaglobulinemie, limfoame, leucemie limfoidă etc.), în hiposplenism sau în deficite de complement, infecţia se face cu bacterii încapsulate, ca *S. pneumoniae, H. influenzae, Branhamela catarrhalis*. În disfuncţiile imune mediate celular (ex. SIDA, transplant de organe, limfoame, chimioterapie citotoxică etc.), infecţiile predominante sunt cu *Pneumocystis, Legionella, Mycobacterium*, virus citomegalic, fungi.

În SIDA, precum şi la persoanele cu transplant de organe şi deficite imune severe, spectrul etiologic al infecţiilor pulmonare, deşi larg, este diferenţiat ca frecvenţă.

TABELUL XVII

Infecţii pulmonare în condiţii de imunitate compromisă

Frecvente	*Rare*	*Excepţionale*
Pneumocystis carinii	*Citomegalovirus*	*Toxoplasma gondii*
Mycobacterium tuberculosis	*Cryptococcosis*	
Pneumonii bacteriene		
S. pneumoniae	*Coccidioidomycosis*	*Mycobacterium avium intracellulare*
H. influenzae	*Histoplasmosis*	*Mycobacterium Kansasii*
S. aureus	*Nocardia*	*Legionella*
		Aspergillus

Modul de prezentare clinico-radiologică al infecţiei pulmonare la persoane cu imunitate deprimată sau compromisă poate fi: pneumonie lobară sau bronhopneumonie; infiltrate pulmonare nesistematizate; leziuni cavitare nodulare sau febra nespecifică, tahipnee, tuse neproductivă şi infiltrate pulmonare difuze. Evoluţia bolii poate fi rapidă ca în pneumoniile bacteriene (germeni gramnegativi, *S. aureus, Legionella*), subacută (infecţie cu *Pneumocystis carinii*, virus citomegalic, fungi) sau insidioasă (ca în cazul unor infecţii fungice, *Mycobacterium* sau a pneumonitelor induse de medicaţia citotoxică sau de radiaţii).

Pneumoniile cu *Pneumocystis carinii* sau cu virus citomegalic sunt prezentate separat, având în vedere frecvenţa şi importanţa lor deosebită.

PNEUMOCYSTIS CARINII

Pneumocystis carinii este un parazit protozoar, care se poate găsi în tractul respirator la om şi care iniţial a fost evidenţiat sporadic la examenul anatomic la persoane decedate, în special cu neoplazii sau traumatisme. Interesul pentru *Pneumocystis carinii* a sporit, după identificarea microorganismului în unele pneumonii interstiţiale grave la copii şi mai ales după datele mai recente care sugerează că aprox. 80% dintre persoanele cu SIDA dezvoltă pneumocistoză. În ultimul timp studiile moleculare au clasificat *Pneumocystis* ca un fung.

Etiologie. Patogenie. *Pneumocystis*, care se găseşte în tractul respirator inferior la om, se răspândeşte de la om la om pe cale respiratorie. Nu există dovezi ale trecerii microorganismului de la unele animale infectate, la om. *Pneumocystis* este de obicei nepatogen la om, dar în condiţii de imunitate sever deprimată, ca de exemplu în caz de scădere importantă sau de deficienţe funcţionale ale celulelor T *helper*, el se multiplică şi diseminează în plămân sau chiar pe cale sanguină. Replicarea microorganismului induce un exsudat alveolar, care iniţial este acelular, dar care se poate asocia de un răspuns celular cu mononucleare. Ulterior se dezvoltă o pneumonită interstiţială.

Pneumocistoza extrapulmonară, observată în special în SIDA, produce leziuni granulomatoase, rareori întâlnite şi la nivelul plămânului. Detecţia microorganismului se poate face astfel în ganglioni, ficat, splină, măduvă osoasă sau alte organe.

Pneumonia interstiţială cu *Pneumocystis* se întâlneşte rar la copii prematuri sau cu deficite imune. La adulţi, pneumocistoza apare în special la persoane cu boli grave, neinfectaţi cu HIV, mai frecvent cu limfoame şi leucemii tratate intensiv cu antimetaboliţi, agenţi antitumorali şi/sau hormoni corticosteroizi. Boala este frecventă la pacienţii infectaţi cu HIV în special la cei care au mai puţin de 200 CD4 + T celule/mm^3 şi la persoane cu transplant renal.

Tabloul clinic al pneumocistozei este extrem de variat, de la o afecţiune pulmonară subacută sau cronică, relativ uşoară, până la o boală acută şi rapid fatală.

Debutul este cel mai adesea brutal, la bolnavii imunodeprimaţi, trataţi cu citostatice şi/sau corticosteroizi, cu febră, tuse şi dispnee progresivă. Într-un timp de 7-8 zile se dezvoltă o *insuficienţă respiratorie severă* cu semne fizice pulmonare sărace. La bolnavii cu SIDA, debutul bolii este mai adesea insidios, cu tuse, subfebrilitate şi ulterior dispnee.

Manifestările clinice ale pneumocistozei pot fi însă extrem de variate: febră izolată la un bolnav cu risc; condensări pulmonare care sugerează infecţii bacteriene; leziune cavitară febrilă; pneumotorax asociat cu leziuni pulmonare infiltrative (pneumotoraxul se realizează prin leziuni necrotizante subpleurale); anemie, adenopatii, hepatosplenomegalie neexplicată (pneumocistoză extrapulmonară).

Examenul radiologic pulmonar poate arăta aspecte diferite. Opacităţile granulare difuze sunt sugestive de diagnostic. Adesea aspectul este de infiltrat interstiţial sau alveolar bilateral; mai rar se pot evidenţia modificări infiltrative unilateral sau chiar infiltrate lobulare sau lobare.

Examenul radiologic poate fi normal, în ciuda dispneei sau desaturării arteriale în O_2, în repaus sau efort.

Diagnosticul *infecţiei* cu *Pneumocystis carinii* se face combinând datele clinice (persoane cu risc non HIV sau HIV infectate), aspectul radiologic şi evidenţierea germenului în spută sau lavajul bronhoalveolar. LDH serică adesea crescută, este nespecifică şi se întâlneşte şi în alte boli pulmonare. Scintigrafia pulmonară cu Gallium 67 pozitivă este un indicator sensibil pentru o pneumocistoză pulmonară, mai ales în caz de examen radiologic normal şi când se suspectează o infecţie oportunistică.

Diagnosticul microbiologic este esenţial. *P. carinii* nu poate fi cultivat *in vitro*, astfel că diagnosticul poate fi confirmat numai prin demonstrarea microorganismului (chisturi sau sporoizi), prin coloraţii speciale (Gomori-Grecott, Gram-Weigert), în spută sau lavajul bronhoalveolar. Cel mai puţin invaziv test este analiza sputei obţinută după nebulizarea ultrasonică de soluţie salină; cu astfel de tehnică, microorganismul poate fi identificat până la 80% din cazuri. Când specimenele de spută sunt nediagnostice, se va

folosi bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar, care poate da rezultate pozitive până la 90% din cazuri. În lavajul bronhoalveolar se va cerceta nu numai prezenţa de *P. carinii*, dar şi existenţa BK sau fungilor, întrucât unii pacienţi cu pneumocistoză pot fi coinfectaţi cu alţi patogeni. De excepţie se recomandă biopsia transbronşică, când lavajul bronhoalveolar este repetat negativ şi după un tratament de probă. Mai recent se foloseşte PCR pentru a identifica secvenţele de ADN specifice pentru *P. carinii* în specimenele clinice.

Examenul morfologic al fragmentelor biopsice sau al materialului postmortem pune în evidenţă o pneumonie interstiţială, cu infiltrat celular limfocitar şi uneori cu plasmocite. Alveolele sunt umplute de un exsudat spumos, compus din histiocite, limfocite şi *Pneumocystis*. În determinările extrapulmonare se găsesc leziuni granulomatoase, care pot fi rareori prezente şi la nivelul pulmonar.

Diagnosticul diferenţial al pneumocistozei la persoanele infectate cu HIV trebuie să ia în discuţie, pe lângă pneumoniile bacteriene şi virale clasice, pneumonia din infecţia cu virusul citomegalic, tuberculoza, pneumonia fungică, pneumonitele interstiţiale şi sarcomul Kaposi.

Tratamentul pentru pneumonia cu *P. carinii*, ca şi pentru formele diseminate, cuprinde mai multe opţiuni. Medicaţia de elecţie, indiferent de severitatea bolii este reprezentată de trimetoprim/sulfametoxazol (T/S). Este eficace în 90% din cazuri, este disponibil pentru administrarea per os şi i.v. şi este ieftin. Dozele recomandate oral sau i.v. sunt de 15-20 mg/kg/zi pentru trimetoprim şi 75-100 mg/kg/zi sulfametoxazol, divizate în 3 sau 4 administrări zilnice, pentru o perioadă optimă de 21 de zile. Ulterior se prescrie tratament profilactic, cu durată variabilă. Dezavantajul major al acestei terapii îl constituie rata mare de reacţii adverse, ca febră, rash, stomatită, greaţă, vărsături, neutropenie şi creşterea aminotransferazelor serice. Reacţiile adverse sunt mai puţin frecvente la pacienţii non HIV pozitivi (10%), faţă de populaţia infectată cu HIV (în 50-60% din cazuri). Ameliorarea clinică se obţine după minim o săptămână, dar în primele zile de tratament, în special în cazurile moderat-severe, starea bolnavului se poate agrava, probabil datorită unei reacţii inflamatorii care urmează morţii microorganismelor în plămân.

Pentru pacienţii care nu tolerează trimetoprim/sulfametoxazol, de obicei se prescriu pentamidine izethionat, în doză de 3-4 mg/kg/zilnic i.v., cu o eficacitate similară cu a T/S, pentru o durată de 3 săptămâni. Pentamidina în aerosoli este rezervată pentru profilaxia infecţiei cu *P. carinii*, când pacientul nu tolerează profilaxia sistemică. Medicamentul are numeroase reacţii adverse şi este rău tolerat: nefrotoxicitate (necesitând reducerea dozelor cu 20-50%), pancreatită, hiperglicemie sau hipoglicemie, leucopenie, hipotensiune, prelungirea intervalului QT şi aritmii.

Există în prezent şi alte alternative de tratament: dapsone/trimetoprim, clindamicina/primaquine, trimetrexat/leucovirin, considerate în general ca a doua linie de tratament. Combinaţia dapsone/trimetoprim are o eficacitate similară cu a T/S, mai puţine efecte secundare, astfel încât uneori este recomandată ca prima linie de tratament, pentru cazurile medii.

Ca terapie adjuvantă pentru cazurile moderate-severe de boală se administrează glucocorticoizi de la începutul tratamentului antiinfecţios, pentru a preveni răspunsul inflamator la începutul administrării medicaţiei anti-*Pneumocystis*. Glucocorticoizii adăugaţi mai târziu în cursul bolii nu produc nici un beneficiu clinic şi se asociază cu creşterea riscului de infecţii oportunistice. Durata tratamentului cu doze descrescânde este tot de 21 zile. În cazurile severe de boală cu PaO_2 sub 70 mmHg, se obţine cu glucocorticoizi o reducere rapidă a numărului de pacienţi care necesită suport ventilator mecanic (cu 50%), şi o scădere a mortalităţii, de la 40% la 20%.

Prevenirea pneumoniei cu *P. carinii* reduce semnificativ incidenţa sa şi mortalitatea la persoanele HIV infectate. Profilaxia pe toată viaţa este recomandată la toate persoanele infectate cu HIV şi cu celule CD4 sub 200 mm^3, precum şi la persoanele cu transplant de măduvă, la copiii cu leucemie acută care primesc chimioterapie sau la persoanele care au avut o pneumonie cu *P. carinii*.

Regimul preferat este cu 160 mg trimetoprim, 800 mg sulfametoxazol de 2 ori pe zi, zilnic, sau în caz de toleranţă scăzută, de 3 ori pe săptămână. Eficacitatea acestui mod de profilaxie este foarte bună, în plus medicaţia previne şi toxoplasmoza şi infecţiile bacteriene. Dapson-ul, 100 mg/zi, asigură de asemenea o profilaxie eficace. Alte scheme profilactice – pentamidine în aerosoli, clindamicina-primaquine, pyrimethamine-leucovirine, nu sunt superioare profilaxiei convenţionale cu T/S. Sunt necesare şi alte măsuri generale de profilaxie, ca de ex. limitarea contactului cu persoanele cu boala acută sau izolarea bolnavilor cu pneumocistoza de alte persoane cu imunitate compromisă.

DETERMINĂRI PULMONARE ÎN INFECŢIA CU VIRUS CITOMEGALIC

Virusul citomegalic (VCM) este în prezent recunoscut ca un virus patogen la toate grupele de vârstă. Infecţia cu virus poate fi congenitală, prin contact direct cu persoanele infectate. Odată infectat, un individ rămâne purtător de virus pe toată viaţa, VCM rămânând latent în leucocite şi diverse alte celule. Virusul citomegalic se poate astfel transmite pe cale transfuzională şi în cazul transplantelor de organe. Majoritatea infecţiilor câştigate nu dau naştere la simptome clinice, dar în condiţii de imunitate compromisă, cum se întâmplă după transplant de organe, în neoplasme limfoide sau în SIDA, se dezvoltă sindroame de reactivare a virusului.

Infecţia cu VCM se asociază, la persoane cu imunitate compromisă, în special cu pneumonie, dar uneori şi cu hepatită, hepatosplenomegalie, paralizie de nervi cranieni, encefalită, colită ulceroasă.

Pneumonia cu VCM se întâlneşte în special după transplant de măduvă osoasă (15-20% din persoanele care au primit transplant) sau de rinichi, după chirurgia pe cord deschis, la bolnavii cu hemopatii maligne trataţi cu

imunodepresive şi în SIDA. Boala se manifestă la persoanele adulte, prin febră, dispnee progresivă, tuse variabilă, cianoză şi slăbiciune. Examenul fizic pulmonar poate fi în întregime normal sau poate releva puţine raluri difuz distribuite, dar fără semne de condensare pulmonară.

Examenul radiologic este mult mai expresiv decât examenul clinic şi relevă opacităţi (infiltrate) interstiţiale difuze, mai proeminente în lobii inferiori.

În afara hipoxemiei puţin corectată prin administrare de oxigen, în cazurile severe pot fi prezente anomalii hematologice (anemie, leucopenie, trombocitopenie, celule mononucleare atipice) şi teste funcţionale hepatice anormale, însoţite variabil de hepatosplenomegalie.

Diagnosticul citomegalovirozei ridică probleme speciale, întrucât etiologia pneumopatiilor interstiţiale, cu insuficienţă respiratorie la persoane cu imunodepresie severă poate fi extrem de variată (tabelul XVIII).

TABELUL XVIII

Cauze de modificări pulmonare radiologice la persoane cu imunitate compromisă*

Infecţii:	
	Bacterii, protozoare, virusuri, fungi
Infiltrate datorită neoplaziei	
	Leucemie, limfom, limfangită carcinomatoasă
Hemoragie pulmonară	
	Trombocitopenie
Agenţi citotoxici	
	Metotrexat, busulfan, bleomicină
Altele: Radiaţii, embolism pulmonar	

* Majoritatea modificărilor radiologice sunt de tip infiltrativ.

Virusul poate fi identificat în spută, secreţii traheale şi urină, printr-o tehnică de detecţie cu imunofluorescenţă, întrebuinţând anticorpi monoclonali sau cultură. Izolarea VCM din urină sau salivă nu implică necesar infecţie acută, întrucât excreţia sa poate continua luni şi ani după infectare. Diagnosticul pneumoniei cu VCM necesită confirmarea, citologică sau histologică, a culturilor pozitive de VCM sau detecţia antigenelor. Cultura convenţională de lichid din lavajul bronhoalveolar are o mare sensitivitate şi o valoare predictivă negativă. Citologia standard a lichidului de lavaj bronhoalveolar pentru celule cu incluzii virale are o mică sensitivitate, dar o mare specificitate (98%). Rareori este necesară biopsie transbronşică. Diagnosticul de certitudine se face prin biopsie pulmonară, cu evidenţierea de celule cu incluzii tipice.

Examenul morfologic, efectuat pe materialul necropsic, arată frecvent o afectare pulmonară mult mai extinsă decât cea radiologică şi, frecvent, afectare extrapulmonară. Studiul morfologic pulmonar relevă o pneumonie interstiţială, cu infiltrat celular mononuclear şi edem al peretelui alveolar. Celulele

alveolare sunt mari şi au incluzii caracteristice intranucleare şi intracitoplasmatice. Intraalveolar se constituie, de asemenea, hemoragii şi membrane hialine. În rinichi şi ficat se găsesc celule gigante cu incluzii.

Evoluţia pneumoniei cu VCM este frecvent letală (la 84-88% din bolnavii cu transplant de măduvă osoasă) într-un tablou de detresă respiratorie. Frecvent infecţiile cu VCM şi cu *Pneumocystis carinii* se găsesc asociate la persoane cu imunodepresie şi pneumonie interstiţială severă.

Tratamentul pneumoniei cu VCM impune măsuri specifice pentru insuficienţa respiratorie acută. Acyclovirul nu este activ în infecţia activă cu VCM, dar congenerul său, ganciclovir este eficace, mai ales în asociaţie cu globuline imune specifice. Inducţia tratamentului se face cu Ganciclovir 5 mg/kg, 2 ori pe zi, timp de 14 zile, iar doza de menţinere este de 5 mg/kg, 5 zile pe săptămână.

Recent se foloseşte foscarnet (phosphonoformate sodium), care acţionează prin inhibarea AND polimerazei virale. Medicamentul este activ şi faţă de VCM rezistent la ganciclovir, dar are o toxicitate importantă (disfuncţie renală, hipokaliemie, hipocalcemie, hipomagneziemie, ulcere genitale, disurie, greaţă).

Trebuie aplicate *măsuri profilactice* importante la persoanele care primesc transplant de măduvă osoasă sau organe, prin controlul sângelui transfuzat şi al organelor transplantate, selectate pentru a nu fi infectate cu VCM şi prin administrarea de imunoglobuline specifice.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BLINKHORN R.J. Jr. – Community – acquired pneumonia. In „Textbook of pulmonary diseases". Ed. by Baum G.L. et al., sixth edition, Lippincott-Raven, 1998.

BLINKHORN R.J. Jr. – Hospital – acquired pneumonia. In „Textbook of pulmonary diseases". Ed. by Baum G.L. et al., sixth edition, Lippincott-Raven, 1998.

BREIMAN R.F. et. al. – Emergence of drug – resistant pneumococcal infections in United States. *JAMA*, 1994, 271, 1 831.

CAMPBELL G.D. – Overview of Community – acquired pneumonia: prognosis and clinical feature. *Med. Clin. North Am.*, 1994, 78, 1 035.

CAMPBELL G.D. Jr. et al. – Hospital – acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessement of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. *Am. J. Res. Crit. Care Med.*, 1995, 153, 1 711.

CRYSTAL R.G., WEST J.B. – The Lung, Raven Press, New York, 1991.

CUNHA B.A. – The antibiotic treatment of community – acquired, atypical and nosocomial pneumonias. *Med. Clin. North Am.*, 1995, 79, 581.

DAL NOGARE A.R. – Nosocomial pneumonia in the medical and surgical patient: risk factors and primary management. *Med. Clin. North Am.*, 1994, 78, 1 081.

EDELSTEIN P.H. – Legionnaires disease. *Clin. Infect. Dis.*, 1993, 16, 741.

FAGON F. et al. – Nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Am. J. Med.*, 1993, 94, 281.

FINE M.J. et al. – Prognosis and outcomes of patients with community – acquired pneumonia. A metaanalysis. *JAMA*, 1996, 275, 134.

GRIFFIN J.J., MEDURI G.U. – New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med. Clin. North Am.*, 1994, 78, 1 091.

LEVISON M.E. – Pneumonia, including necrotizing pulmonary infections (lung abcess). In „Harrison's Principles of internal Medicine", Ed. Fauci, Braumwald et al.: 14-th Edition, Mc Graw-Hill, 1998.

MASUR H. – Prevention and treatment of *Pneumcystis* pneumonia, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1 853.

NIEDERMAN M.S. – An approach to empiric therapy of nosocomial pneumonia, *Med. Clin. North Am.*, 1994, 78, 1 081.

SHELHAMER J.H. et al.: NIH Conference: Respiratory disease in the immunosupressed patient. *Ann. Intern. Med.*, 1992, 117, 415.

SILVER D.R., COHEN I.L., WEINBERG P.F. – Recurrent *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit. *Chest*, 1992, 101, 194.

* * * – Guidelines for the initial management of adults with community acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity and initial antimicrobial therapy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, 1 418.

CAPITOLUL IV

SUPURAŢIILE PULMONARE

Conf. dr. OVIDIU BERCEA, Prof. Dr. L. GHERASIM

Definiţie ... 119
Epidemiologie ... 119
Etiologie ... 119
Morfopatologie ... 120
Patogeneză ... 120
Tablou clinic ... 122
Examene paraclinice ... 123
Forme clinice particulare ... 124
Diagnostic ... 125
Evoluţie. Complicaţii. Prognostic ... 128
Tratament ... 129
Bibliografie selectivă ... 133

Definiţie. Abcesul pulmonar este forma comună a supuraţiilor parenchimului pulmonar caracterizată morfologic prin focare circumscrise de inflamaţie supurativă cu evoluţie spre necroză şi excavare, iar clinic prin bronhoree purulentă, deseori fetidă. Mai puţin frecvente sunt formele difuze, cu focare pluricentrice de excavaţie.

Abcesele pulmonare *primitive* se dezvoltă pe teritorii pulmonare indemne, iar etiologic aparţin infecţiilor cu bacterii *anaerobe.*

Abcesele pulmonare *secundare* constituie complicaţii ale unei leziuni locale preexistente (cancer, corpi străini, chisturi etc.) sau modalităţi evolutive ale pneumoniilor cu stafilococi, *Klebsiella, Pseudomonas* ş.a. (pneumonii „abcedate"). În abcesele secundare bacteriile *aerobe* au rol dominant, participarea celor anaerobe fiind inconstantă şi relativ rară.

Epidemiologie. Date epidemiologice exacte lipsesc. Se apreciază totuşi că în era antibiotică incidenţa abceselor pulmonare s-a redus considerabil datorită tratării sistemice şi nediscriminative a tuturor infecţiilor respiratorii. În România se spitalizează anual peste 3 000 de cazuri diagnosticate drept abcese pulmonare şi empieme (cod OMS 328.0), iar letalitatea acestor cazuri este de 1-2‱o (1,6‱o în 1991).

ETIOLOGIE

În abcesele pulmonare primitive flora bacteriană izolată din sputa purulentă conţine în 80-90% din cazuri bacterii *anaerobe* aparţinând florei comensale a cavităţii orofaringiene. Pe primul plan se află speciile nesporulate din genurile *Fusobacterium, Bacteroides, Peptostreptococcus, Veilonella* ş.a. Oca-

zional se pot izola şi anaerobi nesporulaţi (*Clostridium*). La aproximativ 50% din cazuri flora este strict anaerobă, iar în rest mixtă (anaerobi şi aerobi). Flora anaerobă este de regulă *polimicrobiană*, asociind 2-3 specii sau mai multe.

Bacteriile *aerobe* produc relativ rar abcese pulmonare tipice. Ele se asociază însă celor anaerobe în multe abcese pulmonare primitive şi reprezintă flora etiologic dominantă în majoritatea supuraţiilor secundare şi în pneumoniile abcedate. Speciile izolate sunt variate, dintre ele cele mai importante fiind: *Staph.aureus, Str.pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa,* şi ocazional, *E.coli, Acinetobacter, Proteus, H.influenzae* ş.a.

MORFOPATOLOGIE

În faza iniţială, *abcesul pulmonar acut* este o colecţie purulentă delimitată de ţesut pulmonar densificat inflamator. După stabilirea drenajului bronşic, abcesul apare ca o cavitate cu perete intern anfractuos acoperit cu magmă purulentă înconjurată de ţesut inflamator necrotic. Histologic peretele are o structură concentrică (puroi, fibrină, alveolită fibrinoasă sau purulentă, alveolită catarală, zone de ţesut de granulaţie reacţional, zone de scleroză incipientă). Vasele vecine prezintă leziuni de tromboză produse prin inflamaţie, iar bronşiile sunt constant edemaţiate, infiltrate cu celule rotunde şi prezintă modificări de scleroză, mai ales la nivelul peretelui cavitar. Leziunile bronşice stenozate creează uneori un mecanism de supapă care balonizează abcesul, favorizând producerea de alternanţe de drenaj şi retenţie secretorie.

Abcesele pulmonare *cronice* au întotdeauna un perete cu un grad mai înaintat de organizare fibroasă. Cele în evoluţie au un înveliş intern purulent, cu zone de deterjare şi epitelizare malpighiană sau cilindrică. Peretele cavitar este subţire şi are structură granulomatoasă, slab vascularizată. Uneori granulomul delimitat se dezvoltă exuberant (muguri). Abcesele epitelizate prezintă un înveliş intern continuu şi un perete cu structură granulomatoasă sau fibroasă iar cele deterjate, un înveliş colagenic parţial epitelizat. Scleroza pericavitară minimă, moderată sau difuză, este totdeauna prezentă.

În plămânul adiacent se pot observa de asemenea: focare de atelectazie, scleroză şi alveolită lipofagică, bronşii distorsionate, colabate sau ectaziate, precum şi o vascularizaţie intensă, cu leziuni de arterită, tromboză şi scleroză.

Procesul patologic se poate extinde la pleură, dar empiemele pleurale asociate nu sunt prea rare.

Cronicizarea abceselor pulmonare poate conduce la remanieri anatomice extinse, interesând totalitatea unui lob sau plămân, care devin sediul unei pneumonii supurative (secundare abcesului cronicizat) cu aspect de densificare retractilă pluriexcavată.

PATOGENEZĂ

Majoritatea abceselor pulmonare sunt produse de agenţi infecţioşi, în special bacterii anaerobe, dar şi germeni aerobi sau floră mixtă. Rareori cavită-

ţile pulmonare, asemănătoare abcesului bacterian sunt produse de fungi, paraziţi, micobacterii sau inflamaţii de tip special (necrotizante sau granulomatoase).

În formarea abceselor pulmonare bacteriene, intervin o combinaţie de trei factori: aspiraţia, deficite de apărare ale gazdei, mărimea inoculumului infecţios şi sursa infecţiei.

Sursele de infecţie sunt, cu puţine excepţii, endogene, agenţii etiologici recrutându-se din flora bacteriană anaerobă şi aerobă ce colonizează, în mod normal cavităţile naturale ale organismului uman („floră autohtonă“).

În orofaringe germenii anaerobi predomină numeric la nivelul şanţurilor gingivale, plăcilor dentare şi criptelor amigdaliene. Ei reprezintă cauza comună a infecţiilor bucodentare (paradentoze, gingivite, abcese, granuloame) şi sunt frecvent izolaţi în sinusite, otomastoidite şi abcese periamigdaliene.

În colon, bacteriile anaerobe comensale sunt de 100-1 000 ori mai numeroase decât cele aerobe şi constituie agenţi patogeni de prim plan ai infecţiilor piogene din sfera abdominală şi de la nivelul tractului genital feminin (apendicită, peritonită, perforaţii apendiculare şi colice, complicaţiile chirurgiei colonului, avorturi septice, piosalpinx ş.a.).

Vehicularea germenilor în parenchimul pulmonar se face fie prin *aspiraţie*, din căile aerodigestive superioare, fie prin diseminare *hematogenă* din focarele extrarespiratorii. Mai rară este propagarea prin *contiguitate* (de la abcese hepatice amebiene, plăgi toracice infectate ş.a.).

Aspiraţia conţinutului bucofaringian în plămâni este favorizată de condiţiile care deregleză mecanismul tusei şi deglutiţiei ca: alterări ale stării de conştienţă (narcoză, comă, ebrietate, epilepsie, accidente vasculare cerebrale, intoxicaţii cu sedative), boli esofagiene, afectări ale nervilor cranieni, vărsături incoercibile, precum şi intervenţii chirurgicale din sfera ORL (amigdalectomii, laringectomii), abdominală (apendice, colon, rect) sau stomatologică (extracţii dentare).

În cazuri mai puţin frecvente abcesele pulmonare apar prin diseminare hematogenă din focare extrapulmonare, deseori în cadrul unei stări septicemice severe.

Şansa ca mecanismele amintite să dea naştere proceselor necrotic-supurative pulmonare creşte în prezenţa condiţiilor sistemice care compromit apărarea antiinfecţioasă a organismului (diabet zaharat, ciroză hepatică, cancere avansate, corticoterapie, terapia imunodeprimantă etc.).

Se presupune că aspiraţia intempestivă, generatoare de focare pneumonic-necrotice pulmonare conduce la embolizarea bronşiilor teritoriului afectat creând astfel condiţii de anoxie tisulară locală ce favorizează proliferarea germenilor anaerobi. Leziunile preexistente cu caracter ischemic şi necrotic (hipoxie locală) favorizează de asemenea grefarea anaerobilor (cancer, bronşiectazii, obstrucţii bronşice, infarcte pulmonare).

În situaţiile amintite, în respectivele teritorii, se înregistrează scăderea anormală a potenţialului de oxido-reducţie. Cât priveşte toxicitatea oxigenului pentru germenii anaerobi cercetările au sugerat că nu este vorba de o acţiune

directă, ci de incapacitatea metabolică a anaerobilor de a neutraliza ionii şi radicalii oxidanţi (O_2, H_2O_2, OH) rezultaţi din contactul lor cu oxigenul.

Întrucât mecanismul de aspiraţie a germenilor este patogenic determinant în producerea abcesului pulmonar, localizarea abcesului este determinată de gravitate şi poziţia corpului în timpul aspiraţiei. Abcesele pulmonare sunt localizate tipic în segmentele bazale ale lobilor inferiori, segmentul superior al lobului inferior, segmentele posterioare ale lobilor superiori, analog cu localizarea pneumoniilor de aspiraţie.

TABLOU CLINIC

În cazurile tipice, boala începe la câteva zile după inhalarea materialului infectant. **Debutul** simulează în general o pneumonie acută banală cu febră şi alterarea stării generale, în dezacord cu penuria semnelor fizice. Deseori debutul este insidios, cu manifestări pseudo-gripale care trenează 1-2 săptămâni. Există însă şi debuturi brutale, cu tablou de pneumonie gravă, bronhoree purulentă abundentă şi hemoptizii repetate. În sfârşit, există cazuri la care cointeresarea pleurei este relativ precoce îmbrăcând, de la descoperire, aspect de supuraţie pleuro-pulmonară sau de empiem pleural primitiv.

Excavarea focarului de pneumonie necrotică survine de regulă după 5-10 zile, când sputa devine abundentă, franc purulentă şi deseori fetidă. Evacuarea colecţiei purulente în bronşii este uneori anunţată de exacerbarea tusei, de o mică hemoptizie sau de fetiditatea respiraţiei. Vomica masivă brutală cu eliminarea prin chinte violente de tuse a unei cantităţi mari de puroi este în prezent mult mai rară decât în descrierile clasice. Mai frecvent colecţia purulentă este evacuată fracţionat, în cantităţi de ordinul zecilor de mililitri (vomică fracţională) sau prin eliminarea la intervale apropiate a unor spute purulente cu volum mare (vomica numulară).

Trecerea la **faza de supuraţie deschisă** este însoţită de o ameliorare pasageră a fenomenelor generale şi funcţionale. În această fază, bronhoreea purulentă (100-300 ml/24 ore) este semnul caracteristic. Ea se asociază cu febră de tip oscilant sau neregulat, paloare, slăbire, anorexie.

Sputa are unul din următoarele aspecte:

a) puroi galben-verzui omogen, acoperit cu un strat subţire de serozitate spumoasă;

b) spută pluristratificată, indiciu al asocierii unei hipersecreţii bronşice importante;

c) spută purulentă intermitent sau constant hemoptică (striată sau uniform colorată cu sânge). Fetiditatea expectoraţiei, de regulă discretă sau intermitentă, poate fi percepută nu numai de bolnav dar şi de cei din jur. Este un semn frecvent şi caracteristic, legat de rolul dominant al florei bacteriene anaerobe în geneza supuraţiei. Fetiditatea este prezentă la aproximativ 50% din cazuri, absenţa ei neexcluzând rolul etiologic al bacteriilor anaerobe.

Anamneza şi contextul clinic în care apare abcesul permite la 50-70% din cazuri identificarea unor condiţii favorizante ale aspiraţiei conţinutului cavi-

tăţii orofaringiene sau a unor focare extrarespiratorii generatoare de metastaze hematogene ale infecţiei cu anaerobi.

Semne fizice. Examenul cavităţii bucale evidenţiază la 60-70% din bolnavi paradentoză şi/sau gingivite. Semnele fizice toracice nu sunt în general submatitate percutorie şi diminuarea respiraţiei, asociate uneori cu raluri umede. Sindromul cavitar tipic este excepţional. La unele cazuri există semne de revărsat pleural (empiem pleural) sau semne hidroaerice (piopneumotorax).

EXAMENE PARACLINICE

Semne radiologice. În faza de formare, examenul radio-tomografic evidenţiază opacităţi omogene, rotunjite sau opacităţi sistematizate, uni- sau plurisegmentare. În faza de supuraţie deschisă semnul radiologic caracteristic este *imaginea hidroaerică intrapulmonară.* Aspectul cel mai frecvent este cel de imagine cavitară cu contur gros, cu ax mare vertical şi nivel lichidian orizontal. Abcesele primitive sunt unice în 60-80% din cazuri şi au ca localizare selectivă subsegmentul axilar superior şi segmentul Fowler, plămânul drept fiind mai frecvent afectat decât cel stâng. Ele au de regulă dimensiuni medii (3-5 cm diametru) şi sunt mai rar gigante. Topografia abceselor secundare se suprapune cu cea a leziunii bronho-pulmonare primare. Variabilitatea dimensiunii cavităţii şi a nivelului lichidian de la un examen la altul, în funcţie de alternanţele retenţiei şi drenajului conţinutului purulent, constituie un semn diagnostic important de abces pulmonar.

Semne bronhologice. Examenul bronhoscopic are, cel puţin iniţial, indicaţii relativ limitate în abcesul pulmonar. Explorarea poate fi necesară pentru urmărirea evoluţiei sub tratament. Indicaţiile de bronhoscopie sunt sintetizate în tabelul I. Cel puţin 10% din abcesele pulmonare are adultului sunt secundare cancerelor bronşice descoperite bronhoscopic. În plus, bronhoscopia permite aspiraţia puroiului ce stagnează în bronşii, ceea ce ameliorează considerabil drenajul supuraţiei, ca şi extracţia corpilor străini. În supuraţiile primitive se constată prezenţa secreţiilor purulente în bronşiile teritoriului bolnav (procedeu de localizare) şi modificări locale de tip congestiv-inflamator ale mucoasei bronşice.

TABELUL I

Indicaţii de bronhoscopie în abcesul pulmonar (după Cassiere H.E. et al., 1998)

Prezentare atipică
Absenţa febrei
Leucocite < 11 000/mm^3
Absenţa simptomelor sistemice
Evoluţia fulminantă
Absenţa factorilor predispozanţi pentru aspiraţie
Localizarea atipică a abcesului
Lipsa de răspuns la tratamentul antibiotic
Prezenţa de adenopatii mediastinale
Suspiciune de neoplasm bronhopulmonar
Suspiciune de corp străin

Date de laborator. Leucograma arată creşterea numărului leucocitelor până la 20-30 000/mm^3 cu devierea spre stânga a formulei Arneth-Schilling.

Sputa, purulentă macroscopic, conţine de regulă o floră bacteriană polimorfă. Microscopic se pot evidenţia bacili gramnegativi fusiformi (*Fusobacterium*) sau cu coloraţie bipolară (*Bacteroides*) şi, mai rar, spirochete, la cazurile încă netratate cu penicilină. Cultura, în condiţii de aerobioză, permite izolarea unei flore polimorfe alcătuită din saprofiţii comuni ai cavităţii naso-faringiene, deseori asociaţii cu germeni aerobi „oportunişti". Evidenţierea florei anaerobe, formată din comensalii cavităţilor naturale sau căilor digestive, reclamă tehnici speciale de recoltare a sputei şi prelucrare de laborator puţin răspândite în practica de rutină.

FORME CLINICE PARTICULARE

Abcesul pulmonar „decapitat". Considerate în faza de debut drept pneumopatii „banale", o parte din abcesele pulmonare sunt supuse unui tratament chimioantibiotic scurt, insuficient pentru a asigura vindecarea leziunii, dar capabil să suprime sau să estompeze simptomatologia caracteristică (abcese „decapitate"). Bronhoreea purulentă este considerabil redusă sau temporar suprimată, vomica poate lipsi sau lua aspectul de „microvomică", iar fetiditatea este de obicei discretă şi pasageră. Boala evoluează „în doi timpi", ameliorarea iniţială fiind urmată, la intervale variabile, de recrudescenţa semnelor clinice. Rezultatul este stabilirea diagnosticului corect cu o întârziere de câteva săptămâni.

Sub aspect **topografic**, *abcesele lobului mediu*, lingulei şi piramidei bazale se caracterizează prin drenajul lor deficitar, prin importanţa leziunilor adiacente şi prin precocitatea formării bronşiectaziilor. Cele situate în proximitatea diafragmului şi peretelui toracic se pot exterioriza prin durere toraco-abdominală.

Abcesele pulmonare **mari** sau **gigante** (peste 6 cm diametru) conduc de regulă la vindecări cu defect (cavităţi reziduale, bronşiectazii) şi necesită mai frecvent intervenţii chirurgicale.

Pneumonia cu anaerobi neexcavată sau încă neexcavată reprezintă o entitate morbidă ale cărei trăsături au fost precizate după perfecţionarea metodelor de recoltare a sputei (puncţie transtraheală) şi de izolare şi identificare prin cultură a bacteriilor anaerobe. Ea se caracterizează prin focare pneumonice localizate preferenţial în segmentele bazale ale lobilor inferiori, fără necroză evidenţiabilă radiologic, fără expectoraţia fetidă şi cu evoluţia de regulă acută, rapid influenţată de tratamentul antibiotic. În absenţa mijloacelor de evidenţiere a florei anaerobe din spută diagnosticul diferenţial cu pneumoniile cu germeni aerobi este foarte dificil.

Pneumonia cu anaerobi constituie un stadiu premergător abceselor pulmonare sau empiemelor pleurale. Cunoscută încă din era preantibiotică acest tip de pneumonie a devenit mai frecvent în anii postbelici datorită antibioterapiei aplicate precoce, care jugulează procesul în faza prenecrotică.

Relativ rară este forma cronică a pneumoniei cu anaerobi care poate evolua, fără necroză, câteva luni.

Supurațiile pulmonare difuze cu germeni anaerobi au un tablou radio-clinic diferit de al abceselor pulmonare tipice. Procesul este lipsit de tendința la delimitare reacțională a focarului inițial, iar necroza pluricentrică. În era preantibiotică „gangrena pulmonară" caracterizată prin fetiditatea intensă, de tip putrid a sputei, evoluția acută sau supraacută a bolii, cu letalitate cvasiconstantă și caracterul necrotic-sfacelar multicentric al leziunii constituia prototipul pneumoniilor necrozante extensive cu germeni anaerobi. În prezent aceste forme de supurație sunt rare, dar prognosticul lor rămâne sever (până la 20% letalitate).

Pneumoniile de aspirație. Aspirația conținutului gastric acid (sindromul Mendelson) se poate produce în cursul sau după anestezie generală sau în come de diferite origini când pacientul varsă și aspiră material eliminat (suc gastric, particule alimentare). Se manifestă prin dispnee (edem pulmonar toxic difuz), focare de opacitate radiologică de regulă bilaterale, care pot evolua spre excavare. Flora anaerobă este izolată cvasiconstant (vezi „Pneumoniile de aspirație").

Supurațiile pulmonare *secundare* îmbracă aspecte radiologice variate în funcție de natura leziunii preexistente (vezi „Diagnostic").

DIAGNOSTIC

În perioada de debut, abcesele pulmonare nu pot fi diferențiate de pneumopatiile acute comune. Elementele de suspiciune sunt furnizate de prezența condițiilor favorizante ale aspirației bronhogene, caracterul mai sever al simptomelor, leucocitoza foarte crescută și uneori fetiditatea halenei. Diagnosticul se clarifică, de regulă, doar după evacuarea abcesului, apariția bronhoreei purulente și decelarea imaginii hidroaerice la examenul radiologic. Evaluarea corectă a bronhoreei purulente necesită colectarea într-un vas gradat a sputei eliminate în 24 ore, examinarea aspectului și mirosului, precum și volumul ei („semnul borcanului"). Un alt element important de diagnostic este încrucișarea curbelor de temperatură și volumului sputei în cursul episoadelor de retenție și evacuare a abceselor. În abcesele pulmonare „decapitate" prin tratamentele anterioare, investigia anamnestică atentă capătă o deosebită importanță. Ea descoperă condițiile favorizante mai frecvent implicate în patogenia supurațiilor, identifică o vomică discretă sau fetiditatea pasageră a sputei și respirației, corelează tabloul actual cu tratamentul antibiotic „orb" deja aplicat. Examenul radiologic și răspunsul la tratamentul cu chimio-antibiotice completează elementele diagnosticului acestei categorii de abcese pulmonare. Examenul microscopic al sputei evidențiază o floră bogată, polimorfă, uneori cu aspectele morfologice evocatoare pentru germenii anaerobi (bacili gramnegativi fusiformi sau cu colorație bipolară). Prin contrast, cultura în *aerobioză* poate fi sterilă, săracă sau discordantă față de microscopie.

Supuraţiile pulmonare difuze cu germeni anaerobi (vezi „Forme clinice particulare“) se caracterizează radiologic prin opacităţi difuze, uneori sistematizate segmentar sau lobar, hiperclarităţi şi nivele lichidiene multiple, de diferite dimensiuni, sindrom infecţios acut sau subacut şi spută purulentă, fetidă în peste 50% din cazuri.

Odată stabilit diagnosticul de supuraţie pulmonară, este necesară *precizarea naturii primitive* sau *secundare* a bolii.

Supuraţiile pulmonare bronhogene sunt în peste 50% din cazuri secundare unor afecţiuni preexistente. Dintre acestea pe primul plan se află cancerul bronhopulmonar. Este recomandabil ca la bolnavii trecuţi de 45-50 ani orice supuraţie bronhopulmonară să fie considerată ca fiind de origine malignă, până când investigaţiile diagnostice şi urmărirea în timp infirmă această ipoteză. Bronhoscopia trebuie practicată sistematic deoarece mai mult de 50% din cancerele bronşice supurate pot fi astfel descoperite. Alături de bronhoscopie, examenul histologic al biopsiilor şi examenul citologic al sputei pot preciza diagnosticul. Argumente în favoarea originii neoplazice a supuraţiei şi constituie caracterul recurent al acesteia, răspunsul incomplet la tratamentul chimioantibiotic intensiv, frecvenţa hemoptiziilor şi cavitatea cu perete gros, neregulat.

În *bronşiectaziile abcedate* (abcese bronşiectazice, supuraţii pulmonare peribronşiectatice) semnele radio-clinice de supuraţie pulmonară apar la un bolnav cu bronhoree purulentă, eventual cunoscut ca purtător de bronşiectazii (bronhografii anterioare). Supuraţiile peribronşiectazice îmbracă de regulă aspectul de supuraţie pulmonară difuză, cu evoluţie cronică.

Dintre *chisturile pulmonare infectate* supurează mai frecvent cele cu conţinut lichidian (bronhogene sau hidatice), mai ales cele evacuate. În favoarea originii chistice a supuraţiei pledează regularitatea conturului cavităţii şi, în cazul chisturilor aeriene, multiplicitatea posibilă a imaginilor evidenţiate mai bine pe examenul CT. Deseori diagnosticul nu poate fi pus decât pe piesa de exereză pulmonară.

În cazul *corpilor străini endobronşici*, diagnosticul este deseori orientat de indicaţiile anamnezei (inhalarea accidentală de fragmente alimentare sau obiecte diverse, anestezie generală în trecutul apropiat ş.a.) şi certificat prin bronhoscopie, care în majoritatea cazurilor permite şi extragerea corpului străin.

Stenozele bronşice produse de tumorile benigne sau de tuberculoza bronşică se complică rar cu abcese pulmonare. Diagnosticul este şi în acest caz bazat pe datele investigaţiilor bronhologice (bronhoscopie şi bronhografie), radio-clinice şi de laborator.

Tuberculoza pulmonară se poate ascunde, în cazuri rare, sub masca unei supuraţii pulmonare (debuturi supurative ale ftiziei). Aspectul radiologic de imagine hidro-aerică, ca şi simptomatologia dominantă de bronhoree purulentă, uneori fetidă, pretează la confuzie cu abcesul pulmonar primitiv. Bacilii tuberculoşi nu pot fi, de regulă, evidenţiaţi decât după atenuarea puseului supurativ prin tratament antibiotic adecvat. În cursul evoluţiei tuberculozei supuraţiile

parenchimatoase sunt excepţionale, nu însă şi cele bronşice având ca substrat bronşiectaziile posttuberculoase. Complicarea supuraţiilor pulmonare cronice prin tuberculoză este în prezent rară. Emisiuni temporare de bacili tuberculoşi prin lipsa supurativă a unor fragmente de ţesut tuberculos cicatriceal, pot fi ocazional înregistrate în supuraţiile pulmonare (bacili „de sortie").

Dintre *pneumoniile bacteriene* specifice cu germeni aerobi, cele cu stafilococi şi b.Friedländer (Klebsiella) au o pronunţată tendinţă la necroză şi supuraţie. Din abcesele pulmonare comune şi din pneumoniile necrozante tratate insuficient sau dezvoltate la organisme tarate se pot dezvolta pneumonii cronice supurative cu tablou radio-clinic de supuraţie pulmonară difuză şi evoluţie spre piosleroză.

Abcesele pulmonare hematogene reprezintă complicaţii ale septicemiilor cu germeni piogeni sau ale emboliilor septice pornite din tromboflebite ale venelor mari sau venelor bazinului. Dintre septicemii, cele stafilococice produc la sugari şi copiii mici frecvente abcese pulmonare hematogene, de regulă multiple şi cu topografie periferică. Aceste abcese comunică cu bronşii de calibru mic, la nivelul cărora se creează cu uşurinţă un mecanism de ventil, acţionat de hiperpresiunea intrapulmonară din tuse sau plâns. Rezultă formaţiuni de tip bulos sau chistic (pneumatocele), aflate sub tensiune, care datorită topografiei lor periferice perforează frecvent pleura dând naştere la empieme sau piopneumotorace stafilococice. Abcesele hematogene stafilococice apar în contextul radioclinic al stafilococilor pleuropulmonare. Ocazional septicemiile cu streptococi, *Klebsiella*, anaerobi ş.a. pot determina supuraţii pulmonare de origine hematogenă.

Abcesele formate prin necroza şi supuraţia *infarctelor pulmonare* sunt foarte rare. Germenii piogeni aparţin florei mixte comune a tractului respirator. Abcesele datorate emboliilor septice sunt de regulă stafilococice.

Traumatismele toracice se pot complica cu abcese pulmonare, cele deschise în special prin aportul exogen, de germeni piogeni, iar cele închise prin infectarea secundară a hematoamelor pulmonare cu germeni din căile respiratorii.

Supuraţiile pulmonare de *contiguitate* rezultă din propagarea în parenchimul pulmonar a unei supuraţii subdiafragmatice (abces hepatic amibian şi, mai rar, abcese subfrenice cu piogeni banali) sau mediastinale (supuraţii mediastinale).

Diagnosticul diferenţial al formei comune de abces pulmonar se concentrează, în practică, pe *diagnosticul etiologic al unei cavităţi pulmonare.* Multiple condiţii etiologice şi afecţiuni pulmonare evoluează frecvent spre formarea de cavităţi pulmonare (tabelul II). Diferenţierea acestora de abcesul pulmonar bacterian este esenţială pentru conduita terapeutică şi pentru prognostic.

Radiografic, unele empieme pleurale şi bule infectate sunt diferenţiate cu dificultate de abcesul pulmonar. Empiemul pleural se poate dezvolta ca o complicaţie sau poate fi cauza unui abces pulmonar. Când empiemul realizează o imagine hidroaerică, atunci este prezentă o fistulă pleuropulmonară. Examinarea radiologică în diverse poziţii şi în special de profil precizează aproape

TABELUL II

Leziuni cavitare pulmonare

1. Bacteriene
   - Abcese cu anaerobi
   - Abcese cu aerobi
   - Bule infectate
   - Infarct pulmonar infectat
   - Empiem
   - Tuberculoză
2. Infecţii fungice
   - Coccidioidomicoza
   - Histoplasmoza
   - Blastomicoza
   - Aspergiloza
   - Criptococoza
3. Infestări parazitare
   - Echinococoza
   - Amoebioza
4. Neoplazii
   - Carcinom bronşic (cu celule scuamoase)
   - Carcinom metastatic colorectal renal
   - Limfom
   - Boala Hodgkin
5. Leziuni inflamatorii
   - Granulomatoza Wegener
   - Sarcoidoza

totdeauna sediul imaginii hidroaerice. CT poate furniza informaţii mult mai precise; în cazul empiemului peretele este subţire, neted, fără reacţie inflamatorie în jur, parenchimul pulmonar fiind normal. Bulele infectate au de asemenea la examenul CT perete subţire şi eventual cu minimă inflamaţie în jur.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII. PROGNOSTIC

În epoca preantibiotică peste 50% din abcesele pulmonare, în special cele fetide, se cronicizau evoluând spre constituirea unei piosclerozе pulmonare ireversibile. Vindecări spontane prin drenajul complet al colecţiei purulente se înregistrau în cca 20%. Decesele erau frecvente (peste 30%), iar complicaţiile numeroase şi grave: hemoptizii, gangrenă pulmonară, septicemie, abcese metastatice, empieme pleurale, piopneumotorax, bronşiectazii („abcese bronşiectaziante"), tuberculoză pulmonară, amiloidoză, insuficienţă cardiopulmonară.

Generalizarea antibiochimioterapiei precoce a infecţiilor respiratorii a determinat o reducere drastică şi rapidă a incidenţei abceselor pulmonare comune. Concomitent s-a obţinut, datorită tratamentului aplicat supuraţiilor constituite, o creştere masivă a ratei de vindecare şi o remarcabllă rărire a complicaţiilor locale şi generale.

Cronicizările sunt în prezent datorate mai puţin limitelor terapiei cât depistării tardive, diagnosticelor eronate şi tratamentele incorecte. La fel ca în

tuberculoză, în abcesele pulmonare eşecurile terapiei chimioantibiotice sunt, mai ales, de ordin operaţional.

TRATAMENT

Principalele **obiective** ale tratamentului sunt: distrugerea florei bacteriene patogene, drenajul focarului pulmonar şi al empiemelor, ablaţia chirurgicală a leziunilor cronicizate şi înlăturarea cauzelor primare ale supuraţiilor pulmonare secundare. Aceste obiective se pot realiza prin tratament medical sau chirurgical.

Tratament medical. *Antibioterapia* (tabelul III). În abcesele pulmonare primitive antibioticele de elecţie sunt cele cu spectru anaerob larg, toxicitate redusă, penetranţă bună în focarele necrotice şi cost redus.

TABELUL III

Antibioterapia supuraţiilor pulmonare cu germeni anaerobi[1]

Medicament	*Cale*	*Doză/zi*	*Prize/zi*	*Observaţii*
Penicilina G[2]	i.v.	10-20 mil. UI	1-2	Rezistenţă a grupului *B. ragilis*
Metronidazol[3]	i.v., oral	2 g	2-4	Rexistenţă a unor germeni Gram-pozitivi (*Propionibacterium*)
Cloramfenicol	oral, i.v.	3-4 g	4	Spectru anaerob foarte larg (cvasitotalitatea speciilor)
Clindamicină	i.v.	2,4 g	3-4	Spectru anaerob larg (inclusiv *B. fragilis*)
Cefoxitină	i.v.	3-6 g	3	Spectru anaerob larg
Amoxicilină +	oral	2 g	2-3	Spectru anaerob foarte
Clavulanat	i.v.	4-6 g	3-4	larg (100%)
Ticarcilină +	i.v.	12-15 g	3-6	Spectru anaerob şi aerob
Clavulanat	i.v.			foarte larg
Carbenicilină	i.v.	6-30 g	3	Idem
Ticarcilină	i.v.	15 g	3	Idem
Mezlocilină	i.v.	15-18 g	3	Idem
Piperacilină	i.v.	12 g	3	Idem
Imipenem	i.v.	1-2 g	3	Spectru „ultralarg" (aerobi şi anaerobi)

[1] Dozajul în „faza de atac" a tratamentului. Asociaţii sinergice *in vitro*: Penicilină + Metronidazol, Clindamicină + Metronidazol.

[2, 3] Medicamente de elecţie (în asociaţie).

Aceste condiţii sunt îndeplinite, în proporţii variate, de:

– Penicilina G, bactericidă, puţin toxică, activă asupra majorităţii speciilor anaerobe, nu însă şi a grupului *B. fragilis*;

– Metronidazolul, bactericid, bine tolerat, dar inactiv asupra câtorva specii grampozitive (stafilococi microaerofili, *Propionibacterium* ş.a);

– Clindamicina, cu acţiune dominant bacteriostatică dar activă şi asupra grupului *B. fragilis;*

– Cloramfenicol, bacteriostatic asupra cvasitotalităţii speciilor anaerobe, dar de utilizare mai restrânsă datorită toxicităţii hematologice potenţiale (anemii aplastice rare, ireversibile). Mai puţin toxic este, din acelaşi grup *tiamfenicolul.*

Experienţa ultimelor decenii a arătat că în formele comune ale supuraţiilor pulmonare cu germeni anaerobi penicilina G în doze mari (10-20 mil.u.i/zi) rămâne principalul antibiotic de elecţie. Monoterapia cu doze mari de penicilina G s-a dovedit eficace, pe serii mari de bolnavi, la peste 80% din cazuri. Doza zilnică poate fi redusă dacă se asociază probenecid (4X500 mg/zi oral), medicament care creşte concentraţia antibioticului în sânge de 5-10 ori, prin diminuarea excreţiei tubulare a acestuia.

Posologia penicilinei G are mai multe variante, cu rezultate practic echivalente: perfuzii endovenoase (30-60 minute) de două ori sau chiar o singură dată pe zi, 2-4 injecţii intramusculare sau intravenoase pe zi sau combinarea căilor intravenoasă şi intramusculară.

O alternativă la tratamentul cu penicilină în abcesul pulmonar este reprezentată de clindamicină. Aceasta este activă faţă de majoritatea anaerobilor penicilino-rezistenţi care s-ar găsi în 20-25% din cazuri, inclusiv majoritatea surselor de B.fragilis, B.melaninogenicus şi B.ureolyticus. Clindamicina poate fi folosită astfel ca medicaţie de primă intenţie în abcesul pulmonar sau în cazurile extrem de grave sau cele care nu au răspuns la penicilină. Dozele obişnuite sunt de 600 mg i.v. la 6-8 ore, timp de câteva zile, până la ameliorarea clinică importantă, urmate de 300 mg p.o. de 4 ori pe zi.

În ultimii ani se manifestă unele rezerve faţă de *monoterapia* cu penicilină sau cu metronidazol arătându-se că frecvenţa anaerobilor producători de betalactamaze (penicilinorezistenţi) s-a mărit şi că metronidazolul, administrat ca medicament unic, a dat rezultate nesatisfăcătoare în abcesele pulmonare cu aproape 40% eşecuri. Aceste rezerve au condus la *asocierea sistematică* a celor două medicamente care îşi completează reciproc spectrul de activitate, iar asupra germenilor sensibili acţionează sinergic.

Antibiotice active asupra bacteriilor anaerobe, inclusiv asupra speciilor producătoare de betalactamaze, dar de utilizare mai restrânsă datorată costului ridicat sunt:

– unele betalactamine cu spectru larg (carbenicilină, ticarcilină, azlocilină, mezlocilină, piperacilină);

– Cefoxitina, singura cefalosporină activă şi asupra grupului *B. fragilis*;

– Imipenem, tienamicină cu spectru ultralarg;

– Peniciline/inhibitori ai betalactamazelor (amoxicilină/clavulanat, ticarcilină/clavulanat, ampicilină/sulbactam).

Total inactiv asupra germenilor anaerobi este întregul grup aminoglicosidelor. Inferioare penicilinei ca activitate, toleranţă şi/sau cost sunt ampicilina, amoxicilina, oxacilina, majoritatea cefalosporinelor şi fluorochinolonele. În sfârşit tetraciclinele şi eritromicina sunt rar folosite datorită activităţii lor variabile şi inconstante.

Este important ca în faza inițială a tratamentului („faza de atac") să se evite subdozajul medicamentelor administrându-se, în limitele permise de toxicitatea fiecăruia din ele, doze mari (tabelul III).

După 10-15 zile de tratament intensiv, în caz de răspuns favorabil, aceste doze pot fi reduse, eventual trecându-se (mai ales în ambulator) la o medicație orală în doze uzuale.

Durata totală a *tratamentului* este în medie de 4-6 săptămâni, criteriile eficacității acestuia fiind dispariția bronhoreei purulente și fetidității sputei, clarificarea opacităților radiologice, reducerea și deterjarea cavităților. Închiderea cvasicompletă a cavităților poate întârzia 1-2 luni sau chiar mai mult.

Tratamentul nu trebuie încheiat decât după ce ameliorarea clinică și imaginea radiologică reziduală au devenit stabile.

Răspunsul terapeutic nesatisfăcător după primele 5-7 zile are drept principale cauze: selecția inadecvată a medicamentelor sau dozajul lor incorect, empiemele pleurale asociate neevacuate, extensia și severitatea procesului infecțios, bolile asociate și starea mecanismelor de apărare. Alți factori asociați cu eșecul tratamentului medical sunt: aspirația recurentă, cavități mari (diametru peste 6 cm), pereții groși ai cavităților, simptome prelungite înainte de diagnostic și începerea tratamentului. În asemenea situații se impune reevaluarea cazurilor și adoptarea măsurilor corespunzătoare.

Supurațiile pulmonare primitive se vindecă, de regulă, prin antibioterapia vizând exclusiv flora anaerobă și aceasta chiar dacă flora din spută conține și germeni aerobi.

Se consideră totuși ca indicată la cazurile grave, cu risc vital, mai ales în mediu de spital, aplicarea unei medicații „de acoperire", cu spectru larg, vizând atât flora anaerobă cât și pe cea aerobă asociată (stafilococi, streptococi, enterobacterii, Pseudomonas ș.a.). La astfel de cazuri se poate recurge de la început la preparatele din grupul amoxicilină/clavulanat (Augmentin), ticarcilină/clavulanat (Claventin) ș.a. sau la asociații ca: penicilină G + metronidazol + aminoglicoside (amikacin, gentamicină, tobramicină ș.a.; carbenicilină (sau ticarcilină, mezlocilină, piperacilină etc.) + metronidazol + aminoglicosid ș.a. În caz de eșec sau răspuns parțial este indicată izolarea florei aerobe din spută, puroi pleural sau sânge și aplicarea unei antibioterapii „țintite" glidate de antibiogramă.

O conduită asemănătoare este indicată și în supurațiile pulmonare secundare, în care flora patogenă este aerobă sau mixtă. Antibioterapia inițială cu spectru larg, aerob și anaerob, va fi la nevoie corectată pe parcurs în funcție de răspunsul terapeutic și datele bacteriologice.

Drenajul focarelor supurative trebuie asigurat sistematic, indiferent de cauza și sediul procesului morbid. Drenajul de postură previne retenția puroiului în focare, reduce fenomenele septice și facilitează acțiunea chimioterapiei antibacteriene. În cazul coexistenței unui empiem pleural este obligatorie puncția pleurală evacuatorie și spălătura pleurală cu ser fiziologic urmată de chimioterapie generală și locală. Empiemele greu evacuabile prin puncție,

datorată topografiei sau închistării, trebuie drenate chirurgical (pleurotomie cu drenaj).

În caz de ineficienţă a drenajului postural datorat stenozelor inflamatorii ale bronşiilor de drenaj (dopuri de mucus sau puroi, edem şi infiltraţie a mucoasei), este indicată bronhoaspiraţia, la nevoie repetată la 3-7 zile.

Ca **mijloace auxiliare**, la care se poate recurge în funcţie de particularităţile fiecărui caz, sunt de reţinut substanţele bronhodilatatoare, hidratarea perorală sau parenterală în scopul lichefierii secreţiilor bronhopulmonare, oxigenoterapia.

Tratament chirurgical. Tratamentul chirurgical este indicat în abcesele pulmonare cronicizate după minim 3 luni de tratament medical ineficace, interval în care constituirea unei piosceroze lezionale reduce progresiv până la anulare, şansele unei vindecări prin mijloace conservatoare. În prezent proporţia abceselor pulmonare primitive care necesită intervenţii chirurgicale este redusă (sub 5%).

Intervenţiile practicate sunt cel mai frecvent rezecţii lobare şi mai rar rezecţii segmentare, plurisegmentare sau pulmonare. Pneumotomia este în prezent abandonată. În unele cazuri de excepţie, la care intervenţiile de exereză sunt contraindicate, se poate practica drenajul transparietal al cavităţii parenchimatoase.

Momentul chirurgical optim presupune: absenţa fenomenelor clinice acute, stabilizarea bronhoreei purulente la un nivel cât mai redus (prin chimioterapie pregătitoare), funcţie cardiorespiratorie compatibilă cu intervenţia proiectată şi absenţa tarelor organice (amiloidoză,, insuficienţă hepatică sau renală etc.). Condiţiile enunţate subliniază importanţa stabilirii indicaţiei chirurgicale în timp util, înainte ca supuraţia cronică să afecteze grav starea generală, imunobiologică şi funcţională a bolnavului.

Tratamentul abceselor pulmonare secundare. Complicaţiile supurative ale pneumoniilor bacteriene cu germeni aerobi (stafilococi, streptococi, *Klebsielle,* B.piocianici etc.) se tratează după principiile şi metodele indicate la capitolul „Pneumonii".

Abcesele metastatice apărute în cadrul septicemiilor cu germeni anaerobi sau aerobi reclamă un tratament medical care vizează depăşirea momentului acut prin chimioterapie adaptată chimiosensibilităţii germenilor şi, la cazurile indicate, extirparea chirurgicală a focarului primar.

Tratamentul supuraţiilor secundare tumorilor bronşice, benigne sau maligne, corpilor străini endobronşici, fistulelor esobronşice, bronşiectaziilor, malformaţiilor congenitale (chisturi aeriene, plămân polichistic, emfizem gigant, hipoplazie sau aplazie pulmonară, sechestraţiilor pulmonare, chisturi bronhogene ş.a.), chisturilor hidatice supurate traumatismelor toracice etc. se desfăşoară de regulă în doi timpi: a) tratament chimioantibiotic aplicat după normele indicate în tratamentul abceselor pulmonare primitive şi b) tratament chirurgical destinat să înlăture prin exereză, excizie, rezecţie, cauza primară.

Tratamentul medical (chimioterapie, drenaj, rehidratare etc.) este destinat, în asemenea cazuri, să rezolve sau cel puţin să stabilizeze procesul supurativ, pregătind la cazurile indicate momentul operator.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BARTLETT J.G. – Antibiotics in lung abscess. *Semin. Respir Infect.*, 1991, 6, 103-111.

BARTLETT J.C. – Lung Abscess – In „Textbook of Pulmonary Diseases". Ed. Baum G.L. et al., fourth edition, Little Brown, 1989.

CASSIERE H.A., NIEDERMAN M.S. – Aspiration pneumonia, lipoid pneumonia and lung abscess. In „Textbook of Pulmonary Diseases", Ed. Baum G.L. et al., sixth edition, Lippincott-Raven, 1998.

HAMMOND M.M. et al – The etiology and antimicrobial susceptibility patterns of microorganisms in acute community – acquired lung abscess, *Chest*, 1995, 108, 937-941.

MORI T. et al. – Lung abscess: analysis of 66 cases from 1979-1991, *Intern. Med.*, 1993, 32, 278-284.

WIDEMANN H.P. et al. – Lung abscess and empyema. *Semin. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 1995, 7, 119-128.

CAPITOLUL V

BRONŞIECTAZIILE

Conf. O. BERCEA, Prof. dr. E. CORLAN

Definiţie 135
Epidemiologie 135
Etiologie 136
Morfopatologie 138
Patogeneză şi fiziopatologie 139
Tablou clinic 139
Explorare paraclinică 140
Diagnostic 142
Evoluţie. Complicaţii 143
Tratament şi profilaxie 143
Bibliografie selectivă 147

Definiţie. Bronşiectaziile sunt dilataţii permanente şi ireversibile ale bronşiilor de calibru mediu (subsegmentare), însoţite de alterări structurale ale peretelui şi de obliterarea ramificaţiilor lor distale („fund de sac"), care se exprimă clinic în special ca urmare a grefării locale a unei infecţii bacteriene de tip supurativ (bronhoree purulentă), cu caracter recurent şi tendinţă la cronicizare.

Epidemiologie. Deşi prevalenţa acestei boli în diferite populaţii nu a fost niciodată precis determinată, diagnosticul depinzând de disponibilitatea unor investigaţii (bronhografie, tomodensitometrie) sau de efectuarea autopsiilor, estimările bazate pe statistici de spital arată că în perioada preantibiotică frecvenţa bronşiectaziilor era foarte ridicată. Boala afecta preponderent copiii şi îmbrăca forme severe, frecvent letale.

În cursul ultimelor decenii, în ţările europene şi ale Americii de Nord s-a înregistrat o scădere importantă a frecvenţei bronşiectaziilor odată cu reducerea numărului de bronşiectazii postinfecţioase, datorată probabil antibioterapiei şi vaccinărilor profilactice pe scară largă. În aceste zone au trecut pe prim plan bronşiectaziile asociate unor afecţiuni de sistem, în timp ce bronşiectaziile postinfecţioase sunt încă foarte frecvente în ţările slab dezvoltate.

Datele de mai sus au consolidat ipoteza potrivit căreia majoritatea bronşiectaziilor sunt dobândite post natal, în strânsă relaţie fie cu infecţiile bronhopulmonare severe ale copilăriei (rujeolă, tuse convulsivă, tuberculoză ş.a.), fie cu infecţii repetate sau cu evoluţie cronică survenite ulterior în cursul vieţii, când modificări locale (obstrucţii) sau genetice/congenitale favorizează infecţia

şi inflamaţia peretelui bronşic prin alterarea mecanismelor de epurare bronşică şi/sau a celor de apărare antiinfecţioasă.

ETIOLOGIE

În numeroase cazuri, cauza primară a bronşiectaziilor nu poate fi identificată (bronşiectazii aparent primitive sau idiopatice). Principalele cauze cunoscute ale bronşiectaziilor sunt redate în tabelul I.

TABELUL I

Etiopatogenia bronşiectaziilor

1. **Dobândite**
   - Postinfecţioase
     - Rujeolă, tuse convulsivă, gripă, infecţii cu adenovirus (tip 7)
     - Pneumonii (*Klebsiella, S. aureus*)
     - Tuberculoză
   - Obstrucţie bronşică localizată:
     - Corpi străini
     - Tumori cu ocluzie bronşică
2. **Congenitale**
   - A. Primare, în cadrul unor anomalii de dezvoltare pulmonară:
     - Agenezia parţială lobară sau pulmonară
     - Sechestraţia pulmonară
     - Traheobronhomegalia
     - Bronhomalacia
   - B. Secundare (complicând evoluţia unor deficienţe congenitale[1]):
     - Diskinezia ciliară
     - Mucoviscidoza (Fibroza chistică)
3. **Asociate cu dezordini imunologice**
   - Boli autoimune (colită ulcerativă, ciroză biliară primară, artrită reumatoidă, lupus eritematos sistematic ş.a.)
   - Aspergiloză bronhopulmonară

[1] Defecte congenitale primar nebronşiectatice, dar favorizând în timp dezvoltarea bronşiectaziilor.

Majoritatea bronşiectaziilor se constituie în copilărie ca urmare a infecţiilor bronhopulmonare severe. Relativ rar ele sunt de origine congenitală, fie ca malformaţie anatomică primară (prezentă la naştere), fie sub forma altor *defecte congenitale* (anatomice, ultrastructurale, metabolice sau imunologice) ce favorizează în timp dezvoltarea bronşiectaziilor.

Se apreciază că, la aproape 70% din cazuri, bronşiectaziile au *origine primar infecţioasă*. La copii, infecţiile cel mai frecvent identificate în antecedentele bronşiectaticilor sunt: rujeola (pneumonia rujeolică, bronhopneumopatii post rujeolice de etiologie virală sau bacteriană), tusea convulsivă (complicată cu bronşită necrotică sau pneumonii secundare), tuberculoza de primoinfecţie (cu componenta ganglio-bronşică), bronşitele şi pneumoniile infecţioase comune cu evoluţii prelungite sau repetate.

La adulţi bronşiectaziile pot apărea în cursul şi/sau după vindecarea pneumoniilor bacteriene necrotice cu *S. aureus, K. pneumoniae, P. aeruginosa, M. tuberculosis,* bacterii anaerobe ş.a., mai ales dacă acestea se însoţesc de distrugeri parenchimatoase întinse şi mutilări cicatriceale bronhopulmonare.

Infecţia intervine indirect şi în cazul obstrucţiilor bronşice localizate determinate de corpi străini, tumori, compresiuni ganglionare, stenoze cicatriceale ş.a. Obstrucţia bronşică cronică favorizează infecţia retrostenotică cronică şi distrugerea inflamatorie a peretelui bronşic, cu formarea bronşiectaziilor.

Bronşiectaziile congenitale primare sunt foarte rare. Se întâlnesc preponderent la copil, în cadrul unor anomalii de dezvoltare care afectează aparatul respirator.

În *agenezia parţială lobară* sau *pulmonară* ca şi în *malformaţia chistic adenomatoidă congenitală a plămânului (plămânul polichistic)* sunt afectate (malformate) majoritatea ramificaţiilor bronşice dintr-un lob sau plămân, cu absenţa teritoriilor alveolare subiacente, reflectând un viciu embriologic de asociere a componentelor endoblastică şi mezoblastică a mugurilor pulmonari la nivelul unui lob sau plămân.

Traheobronhomegalia (sindromul Mounier-Kuhn) este caracterizată prin calibrul gigant al traheei şi bronşiilor centrale, asociat bronşiectaziilor în teritoriile subiacente.

Bronhomalacia (sindromul Williams-Campbell) este caracterizat de anomalii ale cartilagiilor bronşice la nivelul unora din ramificaţiile bronşice de generaţia IV-VIII.

Sechestraţia pulmonară intralobară este o anomalie de dezvoltare caracterizată prin existenţa unor teritorii cu structură malformată, conţinând bronşii dilatate şi deformate, izolate de restul parenchimului lobar şi irigate de ramuri arteriale sistemice.

Defectele congenitale ultrastructurale. Sunt relativ numeroase, dar rare ca incidenţă.

Sindromul diskineziei ciliare are ca principal reprezentant („*sindromul cililor imobili*") caracterizat prin anomalii structurale ereditare care afectează mobilitatea cililor epiteliilor respiratorii (şi implicit capacitatea de protecţie prin epurare la nivelul acestui aparat) şi a flagelilor (coada spermatozoizilor), responsabilă de infertilitatea bărbatului prin imobilitatea spermatozoizilor.

Iniţial identificat ca „*sindrom Kartagener*" care asocia *situs inversus total, bronşiectazii şi sinuzită recurentă sau polipoza nazală*, a înglobat ulterior (după identificarea modificării caracteristice la nivelul cililor) şi cazuri care nu respectau triada Kartagener.

Dintre defectele metabolice ereditare pot fi citate: *mucoviscidoza*, boală la care hipervâscozitatea mucusului bronşic şi stagnarea lui în căile aeriene conduce invariabil la infecţie bronşică cronică, generatoare de bronşiectazii şi *deficitul de alfa-antitripsină* care, la o mică proporţie de bolnavi (homozigoţi), se însoţeşte de bronşiectazii.

În sfârşit, **sindroamele imunodeficitare**, congenitale sau dobândite pe fond de predispoziţie genetică (hipogamaglobulinemii globale sau selective,

disfuncţii leucocitare ş.a.) favorizează infecţiile bronşice recurente şi implicit dezvoltarea bronşiectaziilor.

Asocierea bronşiectaziilor cu unele boli autoimune (lupus eritematos, tiroidite, ciroză biliară ş.a.) a fost semnalată, dar patogeneza lor este încă insuficient studiată.

MORFOPATOLOGIE

Morfopatologia bronşiectaziilor, studiată pe material necroptic şi pe piese de exereză pulmonară chirurgicală, a relevat că, *sub aspect macroscopic* în toate formele de bronşiectazii, anomaliile de diametru (dilataţiile) sunt prezente numai în diviziunile proximale, cu schelet cartilaginos, ale arborelui bronşic. Bronşiile sunt dilatate, deformate, cu perete îngroşat şi secreţii în lumen. Bronşiile dilatate se termină în fund de sac, ramificaţiile lor distale fiind sediul unei bronşite obliterante. Suprafaţa mucoasei apare inflamată, ulcerată, uneori polipoidă. Parenchimul pulmonar peribronşiectatic prezintă frecvent condensări infiltrative, atelectatice sau fibrotice.

Cea mai utilizată clasificare morfologică a bronşiectaziilor (Reid, 1950) corelează datele morfopatologice cu cele bronhografice şi individualizează: bronşiectazii cilindrice (tubulare, cu diametrul uniform lărgit), moniliforme (varicoase, în care zone cu dilataţii sunt separate prin zone de strictură) şi bronşiectazii ampulare, în care bronhiile afectate se termină în structuri balonizate, rotunde (chistice) sau ovalare (saculare). Aceste individualizări morfo-radiologice nu implică însă diferenţe clinice, epidemiologice sau fiziopatologice, neavând decât o minimă valoare descriptivă.

Topografia bronşiectaziilor este preponderentă în teritoriile bazale şi/dorsale, probabil datorită dificultăţilor de drenaj gravitaţional în aceste zone. Dintre localizările lobare inferioare (bazale), afectarea bilaterală, unilateral stângă sau dreaptă au frecvenţe egale. Aproximativ jumătate din bronşiectaziile lobului inferior se asociază cu bronşiectazii ale lingulei (în stânga) sau lobului mediu (în dreapta). Bronşiectaziile din lobul superior sunt localizate apico-dorsal şi se întâlnesc secundar tuberculozei, fibrozei chistice sau aspergilozei bronhopulmonare alergice.

La *examenul microscopic* epiteliul bronşic reprezintă zone întinse de metaplazie malpighiană sau mucipară, ulcerare sau chiar denudare, care traduc sau rezultă din inflamaţia cronică. Corionul şi submucoasa sunt îngroşate prin edem şi infiltraţie granulomatoasă, reprezentând uneori foliculi limfoizi („bronşiectazii foliculare"). Glandele bronşice sunt dilatate, abcedate sau atrofiate. Se observă distorsionarea sau distrugerea sistemului elastic şi muscular, iar în formele avansate înlocuirea fibroasă a structurii peretelui.

În ţesutul de granulaţie inflamator este prezentă o neovascularizaţie arterială bronşică, cu anastomoze arteriale bronhopulmonare largi la nivel precapilar, traducând zone cu flux sanguin crescut la presiuni de nivel sistemic (şunt stânga-dreapta).

PATOGENEZĂ ŞI FIZIOPATOLOGIE

În mecanismul dilatării ireversibile a bronşiilor intervin:

• alterarea structurii peretelui bronşic secundară unui proces inflamator major, în cursul căruia elastaza din neutrofile, alături de variate citokine eliberate din macrofagele şi limfocitele implicate în proces, conduc la distrugerea componentelor elastică şi musculară a peretelui;

• tracţiunea exercitată de structurile pulmonare peribronşice, normale sau modificate de procese inflamatorii, atelectatice sau fibrotice.

Se poate lua în discuţie, în cazul preponderenţei declive a modificărilor, o presiune intraluminală exercitată gravitaţional de masa secreţiilor stagnante acumulate.

În bronşiectaziile de alte cauze, inflamaţia de tip infecţios a peretelui bronşic cu acumulare de secreţii este favorizată de:

• obstrucţia bronşică focală care face ineficientă tusea ca mijloc de epurare bronşică (proces tumoral, corp străin, dop de mucus de tipul celui aspergilar, colabarea expiratorie a unui perete bronşic congenital distrofic);

• de alte dificultăţi de epurare a secreţiilor induse prin diskinezia ciliară bronşică sau hipervâscozitatea mucusului sau

• defavorizarea expresă a proceselor infecţioase de cauze generale (sindroame imunodeficitare).

TABLOU CLINIC

În absenţa infecţiei, bronşiectaziile pot rămâne timp îndelungat asimptomatice, sau să se manifeste numai prin mici hemoptizii. În cazul bronşiectaziilor declive, simptomatologia este dominată de apariţia semnelor de supuraţie bronhopulmonară.

Debutul clinic este obişnuit insidios, în istoric identificându-se puseuri recidivante bronşitice sau pneumonice, iniţial în sezoanele reci. Între puseurile infecţioase, bolnavul rămâne asimptomatic sau prezintă manifestări de bronşită cronice. Cu timpul, aceste puseuri devin mai trenante, iar semnele de supuraţie bronşică se accentuează.

Puseul acut are ca semn fundamental tusea cu expectoraţie abundentă, cu caracter mucopurulent stratificat, eventual fetidă. Sputa purulentă, stratificată este un semn evocator, nu patognomonic: se descrie un strat superior, apos, aerat, spumos; un strat mediu tulbure, muco-purulent şi un strat decliv opac purulent. Deseori aspectul observat este al unei spute mucopurulente banale, de tip bronşitic, la care frapează doar volumul eliminat în 24 ore şi persistenţa lui neobişnuită. În funcţie de acest volum se identifică:

• bronşiectazii limitate, cu expectorarea în 24 ore a unui volum mai mic de 10 ml;

• bronşiectazii moderate, cu volum al expectoraţiei între 10-150 ml/zi şi

• bronşiectazii severe, cu expectorarea unui volum mai mare de 150 ml/zi.

Tusea este frecvent chintoasă, favorizată de unele poziţii şi mai intensă dimineaţa la sculare, când caracterul ei productiv se accentuează (*„toaletă bronşică matinală“*).

Hemoptizia este un semn relativ comun: simple striaţii sanguine ale sputei apar ca unică manifestare a bolii (*bronşiectazii uscate* preponderent în localizările de lob superior); hemoptizii patente, uneori masive (peste 250 ml/zi), ades întreţesute cu bronhorea purulentă, cu originea în artere bronşice sau anastomozele arteriale bronho-pulmonare (cu regim de presiune caracteristic circulaţiei sistemice).

În contrast cu intensitatea supuraţiei bronhice *simptomale generale* sunt discrete: temperatură normală sau subfebrilitate, astenie, inapetenţă, slăbire.

La *examenul fizic*, se înregistrează ronchusuri şi raluri sibilante predominând topografic la nivelul zonelor de proiecţie a dilataţiilor bronşice (bazal sau decliv).

În formele grave şi cele inveterate, tusea şi bronhoreea purulentă au caracter continuu, cu exacerbări periodice provocate de infecţiile respiratorii sau epidemice, de expunere intempestivă la frig sau umezeală etc. La astfel de forme se înregistrează dispneea şi ocazional, cianoza, ca manifestări ale unei disfuncţii ventilatorii cu componentă obstructivă, generată predominent de o bronşită cronică difuză asociată. Hipocratismul digital poate fi prezent la unul din cinci bolnavi, rareori în cadrul unui sindrom de osteoartropatie hipertrofiantă pneumonică Pierre-Marie.

EXPLORARE PARACLINICĂ

Pe *radiografia toracică standard* anomaliile pot lipsi cu desăvârşire iar atunci când sunt identificate nu permit decât prezumţia diagnostică, ele fiind mai ades identificate retrospectiv; următoarele aspecte sunt mai evocatoare de bronşiectazie:

- umbre liniare paralele în „linii de tramvai“ (bronşii cu pereţi îngroşaţi);
- benzi opace groase, uneori ramificate în „degete de mănuşă“ (bronşii pline cu secreţii);
- clarităţi areolare („în rozetă“), mai ales posterobazale, evocând aspecte de „fagure de miere“;
- umbre inelare de dimensiuni mai dense, retractile ale lobului mediu sau lingulei ori paracardiace („în echer“).

Anomaliile menţionate se pot asocia în moduri variate.

Bronhografia, bazată pe instilarea unei substanţe (amestec radioopac) pe cateter sau endoscop, a fost metoda de elecţie în diagnosticul de certitudine al bronşiectaziilor şi continuă să joace rolul de etalon. Disconfortul, contraindicaţiile legate de existenţa unui proces infecţios în fază acută, a unor disfuncţii ventilatorii importante sau a riscului de reacţie adversă la substanţa de contrast sau disponibilităţile tehnice (materiale sau de personal calificat) justifică în prezent indicaţia acestor examinări exclusiv la cazurile care vor beneficia de o intervenţie chirurgicală curativă.

Vizualizate prin tapetarea peretelui interior cu substanţă de contrast, bronşiectaziile apar sub una sau mai multe din următoarele forme:

- dilataţii cilindrice, cu calibru anormal de mare şi absenţa îngustării prin ramificarea lor distală, terminate brusc („arbore desfrunzit");
- dilataţii moniliforme („în şirag de mătănii") sau varicoase, terminate în fund de sac;
- dilataţii saculare (ampulare), cu aspect de saci alungiţi şi
- dilataţii chistice, rotunjite, cu perete subţire, de regulă multiple, cu sau fără nivele lichidiene (imagini de „cuiburi de rândunică" sau „ciorchine de strugure").

Studiile bronhografice au evidenţiat şi dilataţii bronşice reversibile, în pneumonii şi atelectazii care se normalizează după clarificarea opacităţii parenchimatoase şi dilataţii difuze, discrete în bronşitele cronice. Ambele anomalii amintite nu aparţin grupului morfologic al bronşiectaziilor.

Tomografia computerizată evidenţiază dilataţiile bronşice exclusiv în secţiune transversală, ceea ce îngreunează interpretarea imaginilor. Sensibilitatea şi specificatea metodei, din această cauză, sunt ceva mai reduse decât a bronhografiei. Fiind însă o metodă neinvazivă, total lipsită de riscuri şi repetabilă, ea tinde să înlocuiască bronhografia, ale cărei indicaţii s-au restrâns considerabil.

Scintigrafiile radioizotopice (de ventilaţie şi perfuzie) pot orienta asupra extensiei procesului patologic, în special sub aspectul amputării patului capilar la nivelul zonelor bronşiectatice. Informaţiile furnizate nu sunt încă foarte exacte.

Bronhoscopia (fibrobronhoscopia) nu contribuie direct la diagnostic dar identifică teritoriile afectate de inflamaţie şi/sau supuraţie, obstrucţiile bronşice focale şi sediul hemoptiziilor. Ea permite aspirarea secreţiilor pentru examenele de laborator.

Examenul funcţional respirator. Spirograma uzuală poate fi normală sau evidenţiază disfuncţii ventilatorii restrictive, obstructive sau mixte. Sindroamele obstructive sau mixte sunt frecvente la cazurile cronicizate, cu afectare inflamatorie difuză a sistemului bronşic; acestea realizează întreaga gamă de tablouri funcţionale întâlnite în BPOC, inclusiv cel cu componentă bronhospastică reversibilă la inhalarea de beta-agonişti. În cazurile avansate, cu bronşiectazii bilaterale, extinse, se constată frecvent tulburări ale transferului gazos alveolocapilar şi hipoxemie arterială. Hipoxemia arterială disproporţionat de mică în raport cu severitatea tulburărilor ventilatorii, poate fi de fapt datorată şuntului sanguin bronhopulmonar realizat prin anastomozele arterio-arteriale dezvoltate la nivelul bronşiectaziilor (vezi „Morfopatologie").

Examen bacteriologic. Bacteriile care suprainfectează dilataţiile bronşice aparţin, de regulă, florei cavităţii orofaringiene. Pe primul plan se află *H. influenzae şi Streptococcus pneumoniae,* frecvent izolaţi în puseele infecţios-supurative episodice ale bronşiectaticilor. De regulă, însă, sputa conţine o floră mixtă grampozitivă şi gramnegativă, reflectând selecţia operată de trata-

mentele antibiotice aplicate anterior sau aflate în curs. Culturile efectuate din sputa spălată sau din aspiratul bronşic protejat pot evidenţia: *H.influenzae*, *Staphylococcus aureus*, streptococi betahemolitici, germeni din genurile *Klebsiella*, *Aerobacter* şi *Proteus*, *E. coli* sau *Pseudomonas aeruginosa*, streptococi microaerofili, anaerobi din genurile Bacteroides şi Fusobacterium şi, ocazional, fungi.

În supuraţiile bronşiectatice cronicizate, tratate în mediu de spital, flora sputei este dominată de enterobacterii şi Pseudomonas. Supuraţiile fetide cu germeni anaerobi sunt în prezent mult mai rare decât în perioada preantibiotică. Deşi în bronşiectazii s-au înregistrat, cu o frecvenţă mai mare decât în bronhopneumonii şi bronşite, titruri înalte ale anticorpilor antivirali, infecţiile virale sunt considerate drept simpli factori inductori ai suprainfecţiilor bacteriene.

DIAGNOSTIC

• *Diagnosticul pozitiv* se bazează pe asocierea bronhoreei purulente cronice (persistentă sau frecvent recurentă), având caractere sugestive (abundentă, stratificată, eventual fetidă) cu date anamnestice şi anomalii radiologice evocatoare.

În practică acest context este deseori suficient pentru a fundamenta un diagnostic de mare probabilitate şi orienta tratamentul medical. Diagnosticul de certitudine este dat de examenul bronhografic sau computer tomografic.

• *Diagnosticul diferenţial.* Bronşitele cronice au unele manifestări comune cu bronşiectaziile (recurenţa bronhoreei purulente, întărirea desenului bronhovascular pe radiografii şi sindromul funcţional obstructiv). Lipsesc însă caracterele particulare ale sputei bronşiectatice, anomaliile radiografice foarte evocatoare şi tabloul bronhografic sau computer tomografic de bronşiectazii patente.

Importanţa sub aspect prognostic şi terapeutic este diferenţierea tipurilor etiologice ale bronşiectaziilor (diagnosticul etiologic).

Bronşiectaziile cu debut clinic la vârsta adultă sunt în mare parte primitive. Datele anamnestice sunt în aceste cazuri deseori lacunare şi puţin concludente. Uneori se pot totuşi obţine informaţii care sugerează debutul lor în copilărie (forme complicate de rujeolă, primoinfecţia tuberculoasă sau alte bronhopneumonii rămase prin gravitatea lor în memoria bolnavului) şi latenţa clinică prelungită.

Natura secundară a acestei categorii de bronşiectazii este mai uşor de stabilit când ele succedă pneumoniilor necrotice ale adultului (bronşiectazii posttuberculoase sau urmând pneumoniilor cu anaerobi, stafilococi sau bacterii gramnegative). În asemenea cazuri anamneza este de regulă concludentă, iar tabloul radiologic arată sechele cicatriceale întinse.

Bronşiectaziile secundare obstrucţiilor bronşice focale (corpi străini, tumori ş.a.) apar de regulă într-un context radioclinic sugestiv, iar endoscopia bronşică identifică natura şi sediul obstrucţiei bronşice.

În *bronşiectaziile primar-congenitale* asocierea altor malformaţii şi incidenţa lor familială pot fi elemente utile de diagnostic.

Sindromul diskineziei ciliare este sugerat de sindromul Kastagenar complet sau incomplet, iar diagnosticul este elucidat de examenul ultra- microscopic al biopsiilor de mucoasă bronşică sau nazală, iar la bărbat de al spermei.

În *mucoviscidoza adultului* bronşiectaziile se dezvoltă în lobii superiori, iar în bronhoreea purulentă se izolează cvasiconstant bacili piocianici. Diagnosticul este confirmat prin determinarea concentraţiei NaCl în sudoare („testul sudorii").

În *sindroamele imunodeficitare* diagnosticul este sugerat de repetiţia la intervale scurte a infecţiei tractului respirator (otite, sinusite, pneumonii) a căror cauză de fond este clarificată de examenele imunologice.

Bronşiectaziile aspergilare se pot constitui la indivizi atopici, cu sau fără simptomatologie astmatică. Ele afectează bronşii proximale care se umplu cu mucus compact conţinând eozinofile şi uneori micelii aspergilare. Modificările inflamatorii ale peretelui bronşic pot conduce la formarea de bronşiectazii. Confirmarea diagnosticului o dau: eozinofilia sanguină importantă, testele intracutane pozitive, prezenţa anticorpilor specifici în sânge şi eventual identificarea hifelor pe frotiurile din spută (vezi „Astmul bronşic").

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evoluţia bronşiectaziilor depinde de etiopatogenia, topografia şi extensia leziunilor, de natura infecţiei prezente şi de tratamentul aplicat.

În absenţa tratamentului principalele modalităţi evolutive, cunoscute încă din era preantibiotică sunt: a) latenţa însoţită de stabilitate lezională; b) evoluţia cronică ondulantă, cu alternanţa puseelor de bronhoree purulentă cu remisia completă sau parţială (bronhoree reziduală, stabilă, mucoidă sau purulentă) şi c) evoluţia cronic progresivă cu cronicizarea supuraţiei (repetiţia subintrantă a exacerbărilor), declinul stării generale şi al funcţiei respiratorii.

La ultimele două categorii de bolnavi, complicaţiile erau în trecut frecvente şi severe: hemoptizii, pneumonii recurente şi abcese peribronşiectatice cu pioscleroză pulmonară, insuficienţa respiratorie şi cord pulmonar. Au fost citate drept posibile complicaţii şi abcese cerebrale metastatice sau amiloidoza viscerală.

În prezent, în majoritatea cazurilor cu bronşiectazii pot fi recuperate prin măsuri terapeutice şi profilactice adecvate. De la această regulă fac excepţie situaţiile cu leziuni extinse şi/sau bilaterale, infecţiile cronicizate, rebele la tratament antibiotic şi neabordabile chirurgical din cauza contraindicaţiilor.

TRATAMENT ŞI PROFILAXIE

Defectul anatomic fiind ireversibil, tratamentul este în primul rând simptomatic, urmărind suprimarea şi prevenirea supuraţiei bronşice şi numai în cazuri selecţionate este curativ, prin extirparea chirurgicală a focarelor lezionale.

Tratamentul medical are ca obiectiv distrugerea florei bacteriene piogene prin antibioterapie, evitarea stagnării secreţiilor prin drenaj postural şi combaterea manifestărilor asociate (bronşită cronică obstructivă, insuficienţă respiratorie etc.).

Antibioterapia are drept indicaţie majoră puseul acut de supuraţie bronşică sau agravarea bronhoreei purulente cronice.

Mai puţin sigură este utilitatea tratării supuraţiilor stabile cu bronhoree cronică mucopurulentă sau purulentă. Se urmăreşte în aceste cazuri atenuarea inflamaţiei cronice locale care poate agrava în timp distrugerile tisulare la nivelul peretelui bronşic. În practică însă rezultatele obţinute sunt inconstante, deseori mediocre şi mai ales efemere, astfel încât conduita trebuie stabilită de la caz la caz.

Nu au nevoie de tratament bolnavii cu producţie cronică de spută mucoidă.

TABELUL II

Antibioterapia supuraţiilor bronşiectatice (cazuri comune, cu pusee supurative episodice)

Antibiotice	*Doză/zi*	*Cale*	*Prize/zi*	*Observaţii*
Aminopeniciline				
Amoxicilină	1,5	oral	2-3	Antibiotice „de primă intenţie".
Ampicilină	2 g	oral	2-3	De preferat Amoxicilina Ampicilinei şi Doxiciclina Tetraciclinei
Tetracicline				
Tetraciclină	2 g	oral	2-4	Durata tratamentului:
Doxiciclină	200 mg	oral	1	10-15 zile
Cotrimoxazol	4-6 cp	oral	2-3	Neindicată: Eritromicina (rezistenţă frecventă a *H. influenzae*)
Cloramfenicol	1,5-2 g	oral	3-4	Antibiotice alternative în
Tiamfenicol	1,5-2 g	oral	2-4	caz de eşec, alergie sau
Cefaclor[1]	750 mg	oral	3	intoleranţă la cele de mai sus
Cefuroxim[1]	0,5-1 g	oral	2	
Augmentin®[2]	1,5 g	oral	2-3	

[1] Cefalosporine active asupra *H.influenzae*
[2] Amoxicilină + acid clavulanic

Antibioticele de elecţie sunt cele active asupra speciilor bacteriene obişnuit implicate în supuraţiile bronşiectatice şi în primul rând asupra *H. influenzae* şi, mai puţin frecvent asupra speciilor de *S. pneumoniae*, în majoritate încă sensibile la ampicilină, tetracicline, cotrimoxazol şi cloramfenicol. În consecinţă prima tentativă terapeutică trebuie făcută cu unul din aceste medicamente (tabelul II). Amoxicilina este în prezent preferată ampicilinei pe care o depăşeşte ca resorbţie digestivă, biodisponibilitate şi penetranţă în leziunile bronşiectatice. Ambele aminopeniciline au avantajul acţiunii bactericide la dozele uzuale, doze care vor trebui însă crescute în bronşiectaziile cronicizate (pătrunderea deficitară în leziunile remaniate inflamator sau fibros). Eşecurile, nu foarte frecvente, pot fi datorate tulpinilor de *H. influenzae* pro-

ducătoare de betalactamaze. Ca alternative pot fi utilizate doxicilina, cotrimoxazolul, cloramfenicolul sau, mai sigur, dar mai dezavantajos sub aspectul costului, o Cefalosporină „antihemofilă" (Cefaclor, Cefuroxim) sau Augmentin (Amoxicilină/Clavulanat).

O conduită mai diferenţiată este necesară în cazurile la care cronicitatea bronhoreei purulente şi frecvenţa acutizărilor supurative au impus cure de antibiotice repetate, grevate de eşecuri şi/sau recăderi (risc de selecţie a speciilor chimiorezistente). Şi în aceste cazuri este indicată o încercare cu antibioticele cu spectru larg uzuale, crescând dozele în limitele permise de natura medicamentului şi toleranţa bolnavului. Eşecurile, mai frecvente impun examenul bacteriologic al sputei (cultură şi antibiogramă) şi adaptarea tratamentului la sensibilitatea germenilor. Cum însă examenul în cauză nu poate fi efectuat decât rareori în condiţii tehnic corecte, este preferabil o conduită „empirică" vizând o acoperire largă a specilor „neobişnuite" din sputa bronşiectaticilor (gramnegative, stafilococi, anaerobi). Dintre soluţiile disponibile pot fi citate: preparatele de Penicilină/inhibitori ai betalactamazelor, ca Augmentin sau Claventin, asociaţii de betalactamine cu aminoglicoside (ampicilină + gentamicină, amoxicilină + amikacin, sau cefalosporine + aminoglicoside), eventual suplimentate cu metronidazol (spută fetidă). De notat, că opţiunea terapeutică poate fi ajutată de examenul microscopic al sputei care furnizează o orientare utilă asupra morfologiei şi tinctorialităţii florei dominante din spută.

O ultimă categorie de bolnavi cuprinde cazurile grave, complicate, cu probleme de risc vital (puseuri supurative cu complicaţii pneumonice sau bronhopneumonice, insuficienţă respiratorie, de compensare cardiacă etc.) la care este indicat să se recurgă de la început la antibioterapia de largă acoperire (tabelul III).

TABELUL III

Antibioterapia supuraţiilor bronşiectatice
(cazuri cu floră restructurată prin cronicizare, tratamente repetate şi mediu nosocomial)

1. Tentativă de tratament ca în cazurile comune (tabelul II)
2. În caz de eşec, culturi şi antibiograme cu antibioterapie „ţintită" sau
3. Antibioterapie „de acoperire" cu:
   - Peniciline/inhibitori ai betalactamazelor[1]
   - Peniciline[2] ± Aminoglicozide[3]
   - Cefalosporine[4] ± Aminoglicozide[3]
   - Fluorochinolone[5] ± Aminoglicozide[3]

   De asociat în caz de spută fetidă şi Metronidazol

[1] Augmentin (Amoxicilină/Clavulanat), sau
Claventin (Ticarcilină/Clavulanat)
[2] Amoxicilină sau Ampicilină, Carbenicilină, Ticarcilină, Azlocilină etc.
[3] Amikacină, Gentamicină, Tobramicină etc.
[4] Cefadroxil, Cefalotină, Cefuroxim, Cefamandol, Ceftazidim etc.
[5] Ciprofloxacină, Ofloxacină, Pefloxacină etc.

Notă: Asociaţiile de betalactamine + aminoglicoside sunt sinergice (doze mai reduse ale ambelor componente).

Durata tratamentului este în mod obişnuit 10-15 zile, timp în care se poate obţine dispariţia bronhoreei purulente sau cel puţin „reversia" ei mucoidă. În cazurile mai complicate, când sunt necesare „comutări" ale schemelor aplicate, tratamentul se poate prelungi la 21-30 zile sau chiar mai mult.

Drenajul postural este singura tehnică de fizioterapie care s-a dovedit utilă în bronşiectaziile supurate, în special a celor foarte hipersecretate. Poziţionarea bolnavului trebuie să direcţioneze conductele bronşice în sensul gravitaţiei, ceea ce reclamă o bună localizare a focarelor bronşiectatice, prin examen fizic, endoscopie bronşică şi mijloace imagistice. Postura adecvată aduce secreţiile bronşice, după 10-15 minute de respiraţie adâncă, în căile respiratorii mari, de unde acestea pot fi uşor eliminate prin tuse. Percuţia toracică poate ajuta mobilizarea secreţiilor. Motivaţia bolnavului de către medic are un rol important. În exacerbările supurative, drenajul trebuie repetat de câteva ori pe zi până la eliminarea completă a secreţiilor stagnante. Drenajul este indicat la bolnavii care produc cel puţin 30 ml spută pe zi. El asigură o eliminare mult mai eficientă a secreţiei bronşice decât tusea spontană sau voluntară deoarece aceasta provoacă colapsul expirator al părţilor proximale ale bronşiilor dilatate şi implicit blocarea conţinutului celor distale.

În cazurile *grave* şi/sau *complicate* (vezi în text) este indicată trecerea *directă* la antibioterapie de „acoperire" preferându-se administrarea parenterală şi dozele mari, în condiţii de spitalizare.

Alte tratamente medicale. Bronhodilatatoarele beta-agoniste sunt indicate la cazurile prezentând sindroame funcţionale bronhoobstructive, din care o parte sunt parţial reversibile. La aceeaşi categorie de cazuri, corticoterapia poate fi aplicată, cu titlul de încercare, după regulile acceptate în BPOC. În deficitele imune şi metabolice sunt indicate tratamente substitutive (gamaglobuline umane, antiproteaze ş.a.).

Tratamentul chirurgical are în prezent indicaţii mult mai limitate decât în anii de început ai antibioterapiei, deoarece mijloacele actuale de tratament medical şi profilaxie antiinfecţioasă pot controla boala în majoritatea cazurilor.

Premisele obligatorii ale indicaţiei chirurgicale sunt:

a) diagnostic topografic exact stabilit prin bronhografie bilaterală;

b) boală localizată, preferabil unilateral;

c) plămân suficient pentru a asigura postoperator nevoile funcţionale vitale;

d) eşecul demonstrat al măsurilor medicale de a ţine sub control boala cel puţin 12 luni;

e) absenţa unui factor cauzal sistemic (deficit imun, mucoviscidoză, diskinezie ciliară ş.a.) care transformă bronşiectazia în „boală bronşiectaziantă" progresivă.

Proporţia cazurilor care îndeplinesc condiţiile de mai sus este relativ mică, restul fiind cazuri patent irecuperabile (contraindicaţii operatorii) sau cazuri cu indicaţie de tratament medical.

Intervenţiile chirurgicale practicate sunt exerezele pulmonare parţiale (lobectomii, segmentectomii) sau, mai rar, totale (pneumonectomii). Rezultatele favorabile ating sau depăşesc, în majoritatea statisticilor, 70-80%. Rezecţii bilaterale, succesive sau chiar simultane, pot fi efectuate în unele cazuri cu bune rezultate. Ocazional rezecţia este impusă de hemoptiziile repetate, rebele la tratamentul hemostatic.

Profilaxie. Importanţa vaccinărilor profilactice la copil (rujeolă, pertussis, BCG) a fost subliniată mai sus. Sunt indicate de asemenea vaccinările antigripale la copii şi la adult, precum şi vaccinările polimicrobiene orale (Bronchowaxon) sau parenterală (Bronhodin). Chimioprofilaxia cu antibiotice cu spectru larg administrate pe durata sezonului rece a dat rezultate controversate.

Prognostic. Mortalitatea raportată în era preantibiotică atingea în unele statistici 30-50% din cazurile urmărite 10 ani. Ea s-a redus în ultimele decenii la valori mult mai mici (10-20%), fapt atribuit progreselor tratamentului, în primul rând ale antibioterapiei, care a ameliorat nu numai prognosticul pe termen scurt al bolii dar şi cel pe termen lung. Prognosticul este influenţat favorabil de: caracterul unilateral şi limitat al leziunilor, localizarea în lobii superiori (drenaj gravitaţional), absenţa obstrucţiilor focale (corpi străini, tumori etc.), absenţa sindromului obstructiv de tip bronşitic şi, mai ales, de măsurile terapeutice şi profilactice aplicate. Rămân în prognostic mai rezervat cazurile cu defecte congenitale favorizând constituirea bronşiectaziilor, defecte persistente şi greu sau imposibil de remediat (sindromul diskineziei ciliare, mucoviscidoza, deficitele imune ş.a.).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BONE R. – Bronchiectasis În „Cecil Textbook of Medicine" Wynegaarden J.B. et al. (Eds) 19-th Edition Saunders, 1992.

KANGE Y et al. – Bronchiectais: comparison preoperative thin-section CT and pathologic findings in resected specimens, *Radiology*, 1995, 195, 649.

Mc GUINNESS G. et al. – Bronchiectasis: CT evaluation, *Am.J.Roentgenol*, 1993, 150-253.

O'RIORDAN TH et al. – Bronchietasis În „Textbook of pulmonary disease" 6th ed., Baum G.L. et al. (Eds), Lippincott-Raven, 1998.

STENDFORD W. et al. – The diagnosis of bronchiectasis, *Clin.Chest Med.*, 1988, 9, 691.

WEINBERGER E.E. – Bronchiectasis În „Harrison's Principles of Internal Medicine" 14th ed; Fanci S.A. et al (Eds.), Mc Graw-Hill, 1998.

CAPITOLUL VI

ASTMUL BRONŞIC

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ROXANA DARABONT

Definiţie ... 150
Epidemiologie ... 150
Etiologie ... 151
Factori predispozanţi. Atopia ... 152
Factorii declanşatori ... 153
1. Alergenii ... 153
2. Medicamentele şi aditivii alimentari ... 154
3. Fumatul ... 155
4. Poluarea atmosferică ... 155
5. Infecţiile respiratorii virale ... 155
Patogenie ... 156
Inflamaţia alergică ... 156
Mecanismele neurale ... 162
1. Sistemul colinergic ... 162
2. Sistemul adrenergic ... 163
3. Sistemul non adrenergic non colinergic ... 164
Hiperreactivitatea bronşică ... 165
Morfopatologie ... 167
Macroscopic ... 167
Studiul microscopic ... 167
Funcţia respiratorie în astmul bronşic 169
Volumele şi capacităţile pulmonare ... 169
Debitele expiratorii forţate şi debitele instantanee ... 169
Ventilaţia pulmonară ... 169
Mecanica pulmonară ... 170
Perfuzia pulmonară şi difuziunea gazelor ... 170
Tablou clinic ... 170
1. Astmul cu accese intermitente 170
2. Astmul cronic ... 172
3. Astmul bronşic acut grav ... 172
Explorarea paraclinică ... 174
Explorarea funcţională respiratorie ... 175
Examenul radiologic toracic ... 177
Electrocardiograma ... 177
Examenul secreţiilor bronşice .. 177
Biopsia bronşică bronhoscopică 177
Examenul ORL ... 177
Hemoleucograma ... 177
Activitatea cisteinleucotrienelor 178
Starea de sensibilizare ... 178
Testele de provocare cu alergen specific ... 178
Forme clinice particulare ... 178
1. Astmul de efort ... 178
2. Astmul indus de aspirină ... 179
3. Astmul în sindromul Churg-Strauss ... 180
4. Aspergiloza bronhopulmonară alergică ... 181
Diagnosticul astmului bronşic ... 182
Diagnosticul pozitiv ... 182
Diagnosticul etiologic ... 183
Aprecierea severităţii astmului.. 183
Diagnostic diferenţial ... 183
Evoluţie. Complicaţii ... 186
Tratament ... 187
I. Informarea şi educaţia bolnavului 188
II. Controlul mediului ... 189
III. Tratamentul farmacologic ... 189
Medicaţia ... 190
A. Medicaţia bronhodilatatoare 190
B. Medicaţia antiinflamatoare .. 194
C. Terapia alternativă ... 198
Tactica tratamentului în AB. Terapia în trepte ... 201
Tactica de tratament în condiţii speciale ... 203
IV. Tratamentul astmului acut grav 204
V. Imunoterapia specifică cu alergeni ... 207
Bibliografie selectivă ... 208

DEFINIȚIE

Astmul bronşic (AB) a fost mult timp definit după criterii clinice şi/sau funcţionale, elementele definitorii fiind variabilitatea obstrucţiei şi starea de hiperreactivitate bronşică.

Examinarea bolnavilor astmatici prin bronhofibroscopie şi efectuarea de examene histopatologice pe piese biopsice şi din lichidul de lavaj bronhoalveolar (LBA) au evidenţiat prezenţa unei inflamaţii bronşice cronice şi caracterul ei specific, reprezentat de activitatea mastocitelor şi eozinofilelor. De asemenea aceste investigaţii au permis realizarea de corelaţii între modificările anatomice şi evoluţia clinică a bolii. S-a constatat că inflamaţia bronşică este persistentă în AB atât în perioadele simptomatice, cât şi în cele asimptomatice şi că ea reprezintă substratul principal al hiperreactivităţii bronşice (HRB).

Aceste date au modificat concepţia clasică asupra AB. Definiţia „de lucru" a AB, stabilită de Expert Penel II (1997), sub auspiciile National Asthma Education and Prevention Program, iniţiat de National Heart, Lung and Blood Institut este: *„Astmul este o boală inflamatorie cronică a căilor aeriene în care joacă un rol multe celule, în special mastocitele, eozinofilele, limfocitele T, macrofagele, PMN şi celulele epiteliale. La persoane susceptibile această inflamaţie produce episoade recurente de wheezing, dispnee, constricţie toracică şi tuse, mai ales noaptea şi dimineaţa devreme. Aceste simptome sunt asociate cu obstrucţie difuză dar variabilă a fluxului aerian, frecvent reversibilă spontan sau sub tratament. Inflamaţia produce o amplificare a hiperreactivităţii bronşice preexistente la o varietate de stimuli".*

Practic această definiţie reuneşte principalele criterii de identificare a AB: 1) criteriul clinic (episoade recurente de wheezing, dispnee şi tuse, în special noaptea şi/sau matinal); 2) criteriul funcţional care include obstrucţia variabilă şi starea de hiperreactivitate bronşică şi 3) criteriul anatomo-patologic descris ca inflamaţie cronică, având ca particularitate prezenţa de mastocite şi eozinofile.

EPIDEMIOLOGIE

AB este o boală respiratorie frecventă în majoritatea ţărilor dezvoltate. Lipsa unor criterii comune de definire şi a unor metode standardizate de diagnostic a avut drept efect compararea cu dificultate a rezultatelor diverselor studii epidemiologice, cel puţin până la începutul acestui deceniu.

Prevalenţa. Există mari variaţii de prevalenţă în raport cu aria geografică şi cu vârsta. Se detaşează o tendinţă de creştere a prevalenţei la copii şi la adulţi tineri, cel puţin în ultimele două decade, care reflectă în parte un fenomen obiectiv, dar semnifică şi o modificare a criteriilor de recunoaştere a AB, care a generat o înrolare mai mare de cazuri. Global prevalenţa este de aproximativ 5-7% şi este mai mare în mediul urban decât în mediul rural. Urbanizarea, acţiunea sinergică a poluării atmosferice sau fumatului cu sensibilizarea alergică, par să se coreleze cu creşterea prevalenţei,

cel puţin la unele populaţii. S-a remarcat de asemenea, o agregare a cazurilor de AB la categorii socio-economice defavorizate. Există o distribuţie diferită pe sexe, cu frecvenţă mai mare la sexul masculin până la vârsta de 10 ani (raport 3/1), după care această diferenţă dispare.

Incidenţa. Datorită limitelor metodologice menţionate incidenţa AB a fost şi mai deficitar evaluată decât prevalenţa. Un studiu suedez, relativ recent publicat, a consemnat o valoare de 4‰ pe an, cu precizarea că acest rezultat nu poate fi generalizat sau extrapolat la alte regiuni.

Mortalitatea. Cele mai numeroase date sunt furnizate de cercetările efectuate în ţări dezvoltate. În anii 1960-1970 s-a înregistrat o creştere a mortalităţii care a fost atribuită medicaţiei bronhodilatatoare. În prezent se consideră că mortalitatea crescută din acea perioadă nu se explică doar prin efectele secundare ale bronhodilatatoarelor, apreciindu-se mai importantă absenţa asocierii lor cu tratament antiinflamator, mai exact incapacitatea lor de a controla evoluţia formelor grave. Rata mortalităţii prin AB este în medie, 2-4%ooo pe an, ceea ce reprezintă o proporţie semnificativă pentru o afecţiune considerată anterior uşoară şi nefatală.

Morbiditatea. Datele din studii australiene, caracterizate de o prevalenţă foarte mare a bolii, apreciază că formele medii şi severe reprezintă 4% din ansamblul cazurilor de AB. Formele severe şi spitalizările au crescut la copii în multe statistici din ultimii ani.

Evoluţia naturală. Debutul AB este posibil la orice vârstă, dar jumătate din cazuri apar înaintea vârstei de 10 ani şi încă o treime înainte de 40 ani. Cel mai important factor de risc la copii este atopia şi cea mai frecventă sensibilizare se realizează la acarieni. În pofida unor aprecieri conform cărora există o mare proporţie de copii la care boala dispare la pubertate, studii longitudinale au arătat că 30-50% din copii astmatici devin asimptomatici la pubertate, dar la mulţi dintre ei boala redevine manifestă la vârsta adultă. Chiar dacă astmul „dispare“ clinic la copii, funcţia pulmonară rămâne frecvent modificată, ca şi hiperreactivitatea bronşică. La adult, evoluţia naturală a AB este relativ puţin cunoscută. Nu se ştie care este fracţiunea din persoanele astmatice care progresează spre astm cu obstrucţie cronică şi dacă progresia poate fi modificată semnificativ prin tratament. Se pare că astmul cu debut după 50 ani se asociază cu o scădere mai mare a funcţiei respiratorii decât astmul cu debut la vârstă tânără.

ETIOLOGIE

AB este o boală cu etiopatogenie în curs de elucidare.

Apariţia astmului bronşic este condiţionată de *factori predispozanţi*, care conferă susceptibilitatea la boală, de *factori declanşatori*, în prezenţa cărora boala poate deveni manifestă şi de *triggeri ai exacerbărilor*. Alţi autori împart factorii de risc implicaţi în dezvoltarea AB în: factori predispozanţi (atopia, sexul, vârsta), factori de risc cauzali (sensibilizează căile aeriene şi deter-

mină debutul astmului) şi factori contributori (care măresc probabilitatea dezvoltării astmului după expunerea la un factor cauzal).

Efectele acestor factori se concretizează prin inducerea şi accentuarea inflamaţiei bronşice şi prin modelarea HRB (vezi fig. 1).

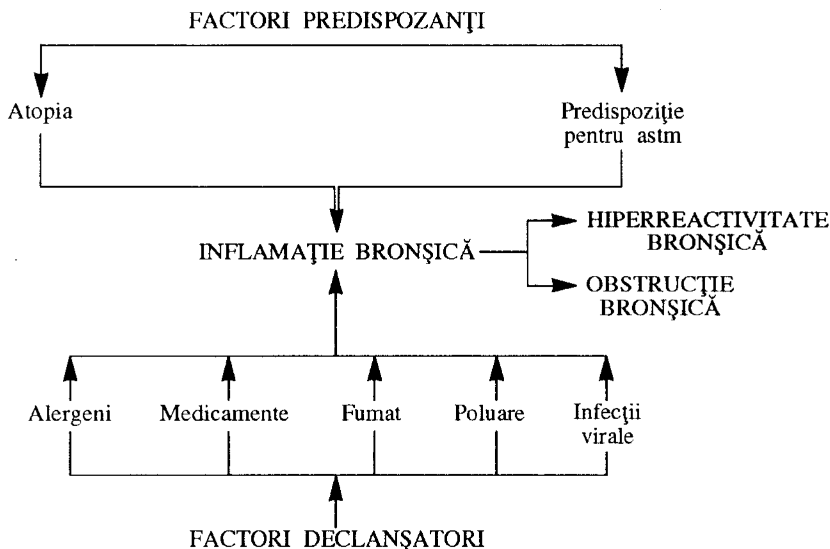


Fig. 1. Interacţiunea dintre factorii predispozanţi şi principalii factori declanşatori care contribuie la producerea inflamaţiei în astmul bronşic.

FACTORI PREDISPOZANŢI. ATOPIA

Prin atopie se înţelege capacitatea organismului de a răspunde prin sinteza crescută de IgE totale şi/sau IgE specifice (evidenţiabile în ser sau prin reacţii cutanate de tip imediat) faţă de structuri antigenice din mediu.

Studii largi populaţionale au dovedit că alergia este cel mai puternic factor predispozant identificat în AB. Majoritatea copiilor (90%) şi a adulţilor astmatici – cu excepţia celor la care astmul a debutat tardiv – sunt atopici. Prevalenţa astmului creşte concordant cu nivelul seric de IgE specifice, şi invers la nivele scăzute de IgE prevalenţa astmului este scăzută. În populaţia generală terenul atopic are o prevalenţă foarte mare (aprox. 30-50%, în funcţie de regiune), pe când prevalenţa astmului este mult mai mică (5-7%). Datele semnalate, după care numai 1 din 6 persoane atopice dezvoltă AB, au condus la ideea că trebuie să existe şi o predispoziţie suplimentară pentru AB, în afară de atopie.

Sunt multe argumente în favoarea unei *condiţionări genetice a atopiei*. În primul rând observaţiile privind agregarea familială şi riscul de boală pentru descendenţi la astmaticii atopici. Probabilitatea ca părinţii astmatici nonatopici să aibă un copil cu astm nu este diferită de cea din populaţia gene-

rală, în schimb riscul unor părinţi astmatici atopici de a avea un copil cu AB este de 2-3 ori mai mare decât în restul populaţiei. Simpla identificare a hiperreactivităţii bronşice la părinţi atopici măreşte frecvenţa de identificare a AB la descendenţi. Recent s-a descris şi o predispoziţie pentru AB la copii cu părinţi atopici care au avut eczemă.

Modul de transmitere a terenului atopic este controversat. Cooksan şi colab. au descris un model autozomal dominant corelat cu o genă de pe cromozomul 11 care nu a putut fi confirmat de studii ulterioare.

O serie de cercetări au atras atenţia asupra unui locus, mai precis asupra unei regiuni extinse de pe cromozomul 5q care conţine un număr de gene codante pentru interleukine şi factori de creştere. Ulterior s-a demonstrat un linkage între markeri ai cromozomului 5 cu o genă care controlează nivelul de IgE totale. A fost invocată gena pentru IL_4. Descoperindu-se un linkage şi între HRB şi 5q s-a presupus că o genă care reglează HRB se află lângă un locus care dirijează sinteza de IgE, ambele situate pe cromozomul 5q.

FACTORII DECLANŞATORI

1. Alergenii

Reprezintă cei mai importanţi factori declanşatori ai AB. Odată ce un individ se sensibilizează la un alergen se dezvoltă inflamaţia alergică la nivelul bronhiilor şi apar exacerbări ale astmului la contactele ulterioare cu acelaşi alergen, în funcţie de intensitatea şi durata expunerii. Există posibilitatea unei sensibilizări la mai mulţi alergeni la aceeaşi persoană.

Expunerea prelungită la un alergen poate contribui chiar la inducerea atopiei. În studii populaţionale s-au identificat corelaţii între prevalenţa AB şi durata contactului cu alergenul. Riscul sensibilizării este maxim în primul an de viaţă.

Alergenii de interior. Dezvoltarea şi răspândirea lor este favorizată în mare măsură de condiţiile de locuit (mediu încălzit şi umidificat, locuinţe decorate cu ţesături – covoare, draperii, huse etc.). Cei mai importanţi alergeni domestici se concentrează în praful de casă şi sunt reprezentaţi de *acarieni.* Aceştia sunt paraziţi microscopici, structurile antigenice provenind din secreţii sau excreţii cantonate la suprafaţa corpului lor. Mediul optim de creştere este la 22-26°C şi cu umiditate de 55%. În structura antigenelor au fost identificate cisteinproteaze, proteaze serice şi amilaze.

Principalele tipuri de acarieni sunt cei piroglifizi: *Dermatophagoides pteronyssinus, D. farinae, D. microceros* şi *Euroglyphus mainei.* O concentraţie de peste 2 µg/g a celui mai comun epitop (Der p I) reprezintă un factor de risc important pentru o sensibilizare specifică.

Expunerea cvasipermanentă la acest alergen generează o sensibilizare de tip peren (fără ritmare sezonieră). Uneori ameliorarea după părăsirea mediului domestic uzual şi agravarea la revenirea în acest mediu reprezintă o sugestie pentru verificarea alergiei la acarian.

O altă categorie de alergeni de interior o pot constitui *alergenii de origine animală*, mai frecvent proveniţi de la pisici, mai rar de la câini, rozătoare sau alte specii. Principalul alergen pentru sensibilizarea la pisică este Fed d I, găsit în păr, salivă şi secreţii sebacee. Alergenul este persistent şi activ în concentraţii mici, găsite în locuinţele care au pisici.

În interiorul locuinţelor umede şi întunecoase, slab ventilate, se creează condiţii pentru apariţia *mucegaiurilor*. Concentraţia lor este greu de evaluat. Structurile antigenice sunt insuficient tipizate deoarece suferă mutaţii frecvente. Sensibilizarea la mucegaiuri este importantă în patogenia AB. Fungii cresc uşor în sistemele moderne de condiţionare a aerului (încălzire, răcire, umidifiere) şi reprezintă un risc semnificativ pentru declanşarea crizelor astmatice. Prezenţa reacţiei atopice la Alternaria s-a corelat cu riscul de deces prin AB la evaluări efectuate în SUA. Alţi fungi de interior frecvent identificaţi sunt: *Penicillium, Aspergillus, Cladosporium* şi *Candida.*

Alergenii de exterior. Cea mai importantă sursă de alergeni în mediul exterior o reprezintă polenurile şi fungii.

Sensibilizarea la polen se manifestă de elecţie prin rino-conjunctivită. AB care se poate asocia în acest caz are ritmare sezonieră. Alergenele polenice diferă esenţial de la o regiune geografică la alta, precum şi în raport cu sezonul (predomină primăvara), în cadrul aceleiaşi regiuni. Există o mare varietate de polenuri în raport cu tipul de plantă (graminee, compozee, polenuri de fân şi de iarbă etc.) şi cu tipul entomofil (polenuri vehiculate de insecte) sau anemofil (polenuri transportate de vânt) ale polenizării. Polenurile au antigene solubile la suprafaţa lor, acestea constituind factorul sensibilizant. Ar exista de asemenea o reactivitate încrucişată între polenuri de la diferite plante.

Dintre *fungi, Alternaria* şi *Cladosporium* (care se găsesc şi în interiorul locuinţelor) sunt singurii care au fost stabiliţi ca factori de risc pentru AB. Ei au o evoluţie sezonieră în zonele temperate, în sezon de vară, dar mai ales toamna.

Alergenii profesionali. Sensibilizarea la factori din mediul de lucru ar constitui singura cauză clară de AB la adult. AB profesional face obiectul de studiu al medicinii muncii şi nu este detaliat în acest capitol.

Alergenii profesionali se clasifică în agenţi cu greutate moleculară mare care induc sensibilizare prin aceleaşi mecanisme cu alergenii de mediu şi agenţi cu greutate moleculară mică, al căror mecanism de acţiune este neclar.

Exemple de alergeni profesionali sunt: structuri proteice din ou sau crustacee şi enzime pancreatice în industria alimentară, acarieni de depozit în agricultură, enzime ale *Bacillus subtilis* în industria detergenţilor, bumbacul în industria textilă, persulfatul în industria cosmetică, izocianaţi în industria chimică etc. AB profesional apare, de obicei, după expunere prelungită şi persistă mult timp de la sistarea acesteia.

2. Medicamentele şi aditivii alimentari

La aproximativ 4-28% din adulţii cu AB (în funcţie de metodologia de diagnostic) *aspirina* şi alte *antiinflamatoare nesteroidiene* (AINS) induc exa-

cerbări, dar, în acelaşi timp, modulează şi substratul patogenic al bolii. Odată instalată intoleranţa la AINS ea persistă toată viaţa (vezi „Astmul la aspirină“). Rolul altor alergeni medicamentoşi în producerea crizelor de AB (penicilină, cefalosporine, sulfamide, pulbere de retrohipofiză etc.) pare a fi, în prezent, minor. *Unele alimente* ca laptele (la copil), ouăle, peştele, crustaceele, fructele, arahidele etc. pot declanşa accese de astm. Sensibilizarea se produce ca rezultat al pinocitozei moleculelor de proteine antigenice de către celulele mucoasei intestinale şi inducerea unui răspuns imun de tip IgE. *Aditivii alimentari* (salicilaţi, conservanţi, coloranţi sau glutamatul de sodiu) pot declanşa de asemenea crize de bronhospasm, probabil printr-un mecanism nealergic. Rolul lor în inducerea AB este însă controversat.

3. **Fumatul**

Fumatul activ creşte riscul de apariţie a AB ocupaţional la muncitorii expuşi la unii agenţi nocivi (ex. anhidride acide). Totuşi nu s-a dovedit că fumatul activ reprezintă un factor de risc pentru astm în general. În schimb fumatul pasiv ar contribui substanţial la dezvoltarea AB la copii, în special la cei expuşi în primii doi ani de viaţă şi la cei la care mama este fumătoare.

4. **Poluarea atmosferică**

Deşi se ştie că factorii genetici au o importanţă majoră în dezvoltarea atopiei şi probabil şi a astmului, multitudinea de date care reflectă creşterea prevalenţei AB în zone intens poluate (mediu urban, ţări în curs de dezvoltare) evidenţiază aportul factorilor de mediu la patogenia acestei boli. Concentraţia de alergeni, penetranţa lor la nivelul mucoasei bronşice şi chiar răspunsul de tip atopic ar fi influenţate de poluare, cu precădere de agenţi de tipul dioxidului de sulf, ozonului şi oxizilor nitrici. Dioxidul de sulf (SO_2), poate produce, la concentraţii întâlnite şi în mediul industrial, chiar la persoane normale, o bronhoconstricţie care nu are semnificaţie clinică. La persoane cu astm, bronhoconstricţia manifestă clinic se produce relativ imediat, chiar la concentraţii care se găsesc în mediul poluant urban. Efectul SO_2 este potenţat de efort, când creşte ventilaţia.

Poluanţii, în concentraţii din ce în ce mai mari în mediul urban din ţările în care protecţia mediului nu este prioritară, ar leza epiteliul respirator şi ar permite astfel altor antigeni să intre în plămân.

Expunerea acută la gaze iritante şi la concentraţii mari poate induce o hiperreactivitate a căilor aeriene, denumită „sindrom de disfuncţie reactivă a căilor aeriene“. Sindromul are multe caracteristici clinice şi fiziologice asemănătoare cu astmul, dar se deosebeşte prin factorul cauzal (evident) şi prin aspectul morfologic (creşterea celulelor mononucleare în mucoasă, fibroză subepitelială, dar nu creşterea numărului de eozinofile şi mastocite).

5. **Infecţiile respiratorii virale**

Nu există argumente conform cărora să se poată afirma că infecţiile respiratorii virale reprezintă factori cauzatori de astm bronşic, nici la adulţi şi nici la copii. Acestea constituie cert condiţii de agravare a bolii, contribuind la intensificarea inflamaţiei bronşice. O serie de studii au semnalat o

asociere între producerea infecţiilor virale în prima copilărie şi dezvoltarea ulterioară a stării de HRB sau chiar a bolii astmatice. În prezent infecţiile virale sunt factori unanim recunoscuţi în declanşarea exacerbărilor din astm.

La adultul astmatic infecţiile virale se produc frecvent cu rhinovirus şi cu virus gripal. Bolnavii cu AB ar fi predispuşi la infecţii virale. Această presupunere a fost încurajată de depistarea unui receptor specific de la suprafaţa rhinovirusurilor pentru ICAM-1, moleculă care se exprimă în mucoasa bronşică în cursul inflamaţiei astmatice.

Probabilitatea ca infecţia virală să agraveze boala astmatică este mai mare în infecţiile simptomatice, clinic manifeste cu câteva zile înaintea exacerbărilor.

Au fost formulate mai multe ipoteze prin care infecţiile virale ar contribui la agravarea inflamaţiei şi la bronhospasm: amplificarea funcţiei inflamatorii a limfocitelor, inducerea deficitului de endopeptidază, dereglarea sistemului nervos autonom etc.

Infecţiile respiratorii virale pot fi urmate, la aproximativ 10% din persoanele sănătoase, fără astm, de o disfuncţie a căilor aeriene mici, cu HRB tranzitorie, care se poate întinde pe câteva săptămâni. Durata HRB tranzitorii poate fi corelată cu timpul necesar epiteliului bronşic de a se regenera după inflamaţia iniţială.

PATOGENIE

Inflamaţia bronşică este principalul substrat patogenic al bolii astmatice, avâd drept componentă specifică prezenţa şi activitatea mastocitelor şi eozinofilelor în peretele bronşic. Ea poate fi identificată şi în etapele subclinice de evoluţie a bolii. Deşi hiperreactivitatea bronşică nu este în totalitate condiţionată de inflamaţia bronşică, există o corelaţie puternică între intensitatea hiperreactivităţii şi amploarea fenomenului inflamator în astm.

Din punct de vedere patogenic AB se clasifică în *astm bronşic alergic (mediat imun)* şi în *astm bronşic non-alergic (idiosincrazic)*, ponderea primului tip fiind de 55% din totalul de cazuri, cu o valoare mai mare la copii.

Datele de care dispunem în prezent permit configurarea unui model de producere a inflamaţiei alergice, în timp ce AB non-alergic rămâne cu patogenie neelucidată.

INFLAMAŢIA ALERGICĂ

La persoanele susceptibile genetic (teren atopic) *sensibilizarea primară* se face în căile respiratorii de către alergeni care sunt preluaţi de celulele prezentatoare de antigen, numite celule dendritice (CD). Aceste celule, situate în epiteliul şi în submucoasa bronşică, se identifică printr-un marker specific: CD $1a^{+}$. Antigenul procesat este exprimat la suprafaţa celulei dendritice împreună cu o moleculă de clasă II HLA în vederea recunoaşterii de către LTh. De regulă acest fenomen se petrece în staţiile ganglionare re-

gionale. În astmul bronşic, în mod cu totul particular, se activează şi se selecţionează în bronhii o subpopulaţie de LTh-LTh2 – caracterizate prin profilul lor specific de mediatori – în mare parte citokine codificate de gene situate pe cromozomul 5: IL_{13}, IL_4, IL_5, IL_3, IL_9, GM-CSF (IL = interleukină, GM-CSF = *granulocytes-macrophage colony stimulating factor*). Efectele lor explică aspecte substanţiale ale inflamaţiei alergice (fig. 2). Prin IL_3 sunt stimulate mastocitele, prin IL_5 şi prin GM-CSF se recrutează şi se activează eozinofilele, prin IL_4 se produce switch-ul către sinteza de IgE în limfocitul B. Cooperarea LTh2 cu L_B se realizează prin interleukinele IL_4 şi IL_{13}, dar şi printr-o interacţiune directă de receptori: CD40L-exteriorizat de LTh2 stimulat – cu CD40 de pe L_B (fig. 3). IgE sunt citofile şi se ataşează la suprafaţa mastocitelor şi bazofilelor, pe receptori de mare afinitate (FcERI) şi la suprafaţa macrofagelor, eozinofilelor şi plachetelor, prin receptori cu afinitate redusă pentru IgE (FcERII).

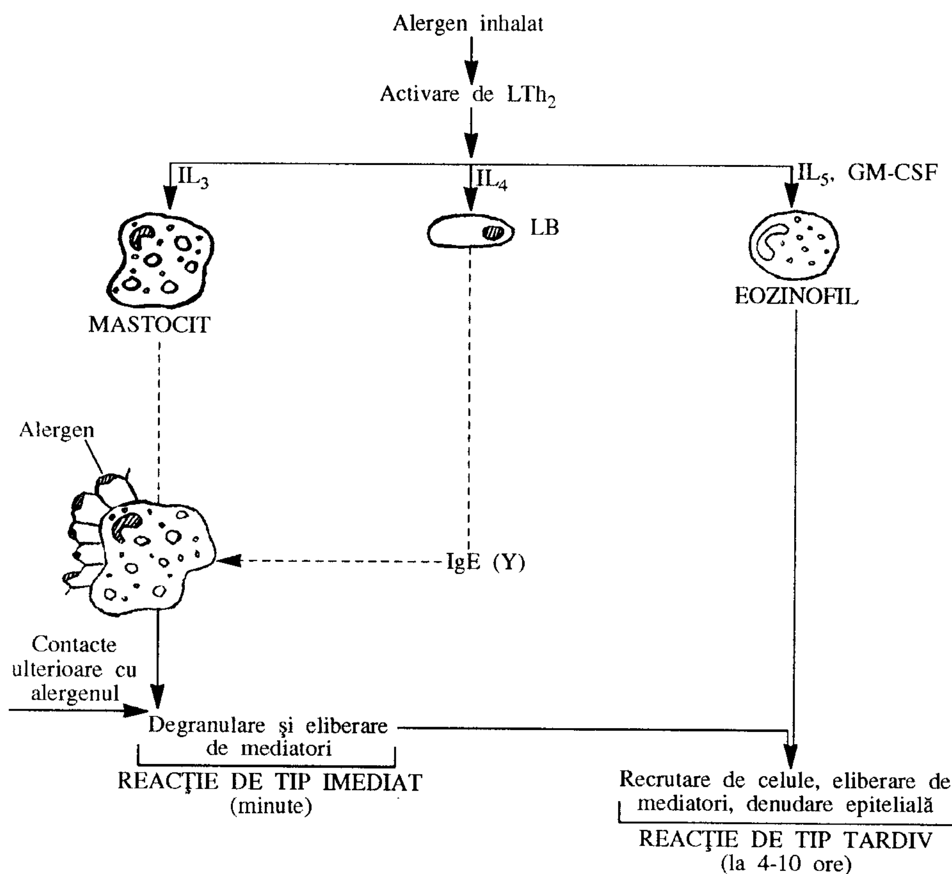


Fig. 2. – Modelul inflamaţiei alergice
Legenda: LTh_2 = limfocit T helper 2, IL = interleukină,
GM-CSF = Granulocyte-macrophage colony stimulating factor.

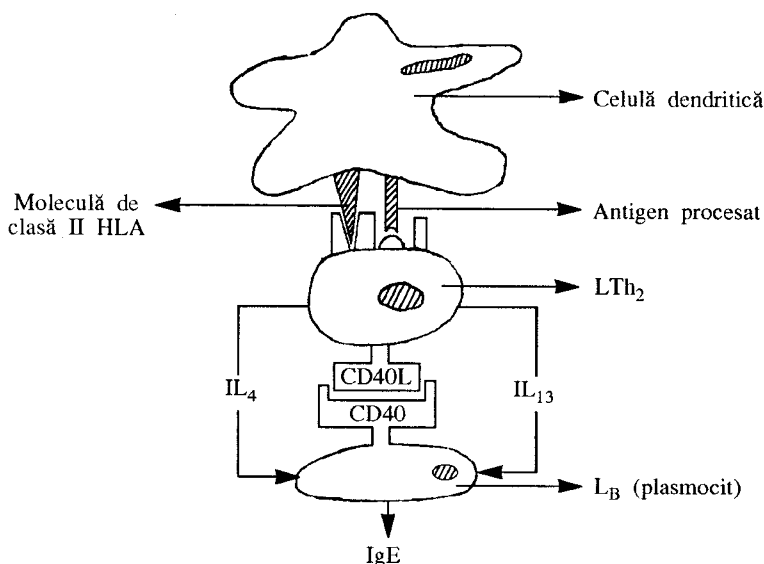


Fig. 3. – Interacţiunea dintre celula dendritică, LTh_2 şi L_B prin care se orientează sinteza de IgE.

La contactele ulterioare cu alergenul acesta se plasează la capătul liber al IgE, în special la suprafaţa mastocitelor, inducând degranularea lor cu eliberare de mediatorii preformaţi în granulele citoplasmatice (histamina, bradikinina, ECF – factorul chemotactic pentru eozinofil etc.) şi mediatori constituiţi pe loc, dintre care cei mai importanţi sunt metaboliţii acidului arahidonic proveniţi pe calea ciclooxigenazei: PGD_2 cu intens efect bronhoconstrictor, mult mai puternic decât al histaminei, PGF2 şi TxA2 (tabelul I). Se amorsează totodată sinteza de citokine: IL_4 amplifică producţia de IgE, iar IL_5 promovează eozinofilia. Aceste reacţii apar în câteva minute de la contactul cu alergenul şi durează aproximativ 30 minute, conducând la bronhoconstricţie prin histamină, PGD2, PGF2 şi TxA2, edem de mucoasă prin histamină şi kinine şi la stimularea secreţiei bronşice, în principal prin histamină, în cadrul *reacţiei alergice de tip imediat* (tabelul II). Creşterea permeabilităţii capilare, prin care se produce edemul de mucoasă, favorizează şi trecerea din lumenul vascular a multor celule pentru care se lansează stimuli chemotactici (eozinofile, trombocite, neutrofile). La acest proces vor contribui activ moleculele de adeziune.

După aproximativ 4-10 ore se produce *reacţia de tip tardiv,* cu apariţia unui infiltrat inflamator important în submucoasă, ca urmare a recrutării de celule din torentul circulator, celula centrală în acest proces fiind eozinofilul. Acesta eliberează mediatori preformaţi (ECP-proteina cationică a eozinofilului, MBP – proteina bazică majoră, EPO – peroxidaza eozinofilului), mediatori lipidici – în această etapă sintetizându-se în mod preferenţial cis-

TABELUL I

Principalii mediatori mastocitari şi funcţiile lor

Mediatori	*Funcţii*
Mediatori preformaţi	
Histamina	Contracţie muşchi neted bronşic Creşterea permeabilităţii vasculare, vasodilataţie Creşterea secreţiei de mucus Chemotaxis pentru leucocite, producere de prostaglandine, stimulare receptori iritanţi
Adenosină	Creşterea eliberării de mediatori mastocitari; bronhoconstricţie
ECF-A	Chemotaxis pentru eozinofile
NCF	Chemotaxis pentru neutrofile
Enzime: tryptase, chymase	Inflamaţie Activarea complement şi kinine Îngroşarea membranelor bazale
Proteoglicani	Anticoagulare
Mediatori neoformaţi	
Prostaglandine (PGD2)	Vasodilataţie, creşterea permeabilităţii vasculare, bronhoconstricţie
Leucotriene LTC_4, D_4, E_4	Prelungirea contracţiei muşchi neted; creşterea permeabilităţii vasculare; vasodilataţie; creşterea producţiei de mucus
LTB_4	Chemotaxis pentru neutrofile
HETE	Infiltrat celular; secreţie de mucus
PAF	Activarea plachetelor şi agregare (eliberare de TxA_2, serotonină) Vasopermeabilitate; secreţie de mucus, bronhoconstricţie, chemotaxis pentru eozinofile şi neutrofile, inclusiv activare
Metaboliţi de oxigen	Citotoxicitate, descuamare

teinleucotriene şi PAF (factor activator plachetar), radicali liberi derivaţi din oxigen (RLDO) şi citokine (IL_3, IL_5, GM-CSF) (tabelul III).

TABELUL II

Principalele efecte ale mastocitelor şi eozinofilelor

	Bronhoconstricţie	*Edem*	*Secreţie bronşică*	*Interacţiuni celulare*	*Alte acţiuni*
MASTOCIT	Histamina PGD_2, PGF_2, TxA_2	Histamină, Kinine	Histamina	Stimulare de L_B prin IL_4, chemotaxie de eozinofile (ECF) şi de neutrofile (NCF)	Triptaza şi chimaza stimulează sist, complement şi kininele
EOZINOFIL	LTC_4, LTD_4, LTE_4 şi PAF	LTC_4, LTD_4, LTE_4 şi PAF	LTD_4, PAF	Mastocite-IL_3 Fibroblaşti-ECP	Distrugere de epiteliu bronşic; MBP şi RLDO

Legenda: PG = prostaglandină; Tx = tromboxan; LT = leucotrienă; PAF = factor activator plachetar; ECF = factor chemotactic pentru eozinofile; NCF = factor chemotactic pentru neutrofile; ECP = proteina cationică a eozinofilului; MBP = proteina bazică majoră; RLDO = radicali liberi derivaţi din oxigen; IL = interleukină.

TABELUL III

Principalele componente ale eozinofilelor și funcțiilor lor

Component	*Funcție majoră*
Componente granulare	
– Proteina cationică eozinofilică (ECP)	Citotoxică, neurotoxică, degranulează mastocite și eozinofile
– Proteina bazică majoră (MBP)	Citotoxică
– Peroxidaza eozinofilică	Activitate specifică Inactivează LTC_4 Citotoxic
– Arylsulfataza B	Necunoscută
Componentă membranară	
– Proteina Charcot-Leyden	Activitate lisofosfolipazică
Componente formate după activare	
– LTC_4	Contracție mușchi neted bronșic
– PAF	Idem + chemotactic pentru eozinofile
– Radicali de oxigen	Citotoxic Creșterea permeabilității vasculare

În urmă cu 20 de ani a fost elucidată structura chimică a substanței cunoscută sub numele de SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) care era intens studiată datorită efectelor sale bronhoconstrictoare, izolându-se trei molecule – LTC_4, LTD_4 și LTE_4. Ele au fost grupate sub numele de cisteinleucotriene (datorită prezenței comune de cisteină în molecula lor). Cu ajutorul lor s-a identificat și calea 5-lipooxigenazică de metabolizare a acidului arahidonic și puternica ei implicare în patogenia astmului bronșic (fig. 4). Cisteinleucotrienele își exercită efectele biologice prin două tipuri de receptori. Prin CysLT1 induc bronhoconstricție, creșterea permeabilității vasculare și chemotaxie, în special pentru eozinofile. Efectele produse prin CysLT2 nu sunt încă clar definite, contribuind mai ales la constricția musculaturii netede vasculare pulmonare. Cisteinleucotrienele sunt considerate mediatorii principali ai reacției de tip tardiv, contribuind la bronhoconstricție (LTC_4 are un efect de 1000 de ori mai intens decât al histaminei), la apariția edemului și la stimularea secreției bronșice alături de PAF, precum și la creșterea aportului de eozinofile în submucoasă.

În afară de activitatea eozinofilelor trebuie remarcat și aportul celulelor epiteliale, al macrofagelor, trombocitelor, celulelor endoteliale și, parțial, al neutrofilelor la procesul inflamator din această etapă, care are tendință de perpetuare și constituie suportul principal al hiperreactivității bronșice în astm.

De subliniat însă drept particulare pentru reacția tardivă, efectele citotoxice asupra epiteliului bronșic, mediate mai ales de MBP și de RLDO, care favorizează penetrarea alergenilor și stimularea terminațiilor nervoase libere de către o varietate de stimuli precum și stimularea miofibroblastelor,

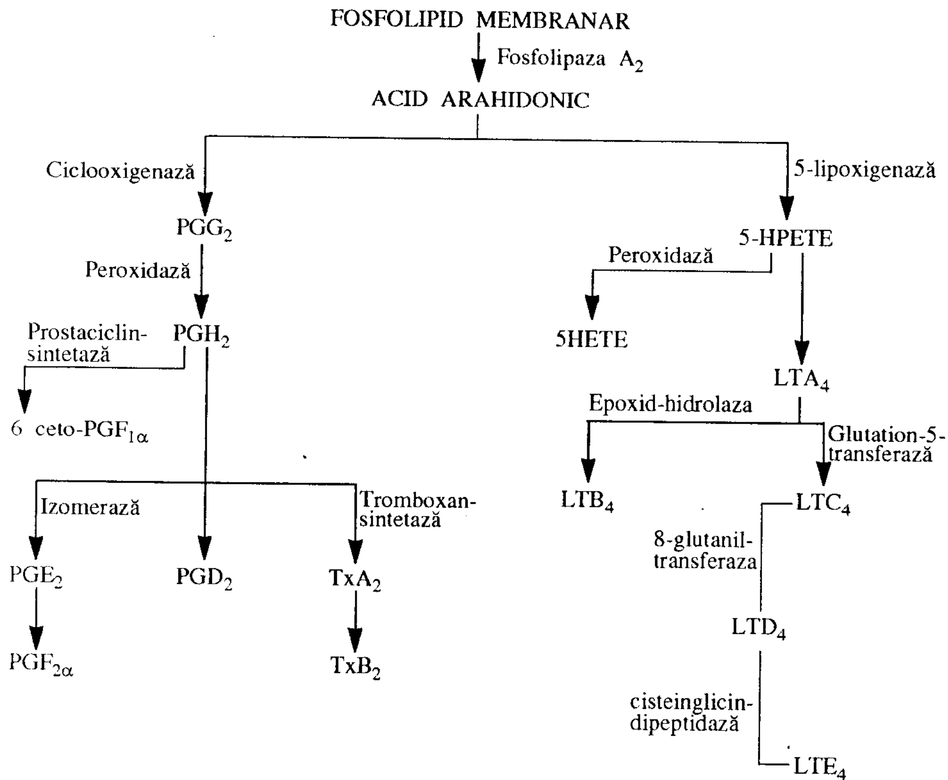


Fig. 4. – Mediatorii rezultaţi din metabolizarea acidului arahidonic.
Legenda: PG = prostaglandină; Tx = tromboxan; HPETE = hidroperoxieicosatetraenoat; HETE = hidroxieicosatetraenoat; LT = leucotrienă.

cu sinteză secundară de fibronectină şi de colagen care se depun subepitelial şi contribuie la procesul de remodelare bronşică.

În ultimii ani s-a studiat şi *participarea moleculelor de adeziune* la fenomenul inflamator din astm, intervenţia lor asigurând recrutarea celulelor din circulaţia sanguină. Exprimarea lor este amplificată la nivelul celulelor endoteliale din venulele postcapilare şi este preferenţială pentru E-selectină, ICAM-1 şi VCAM-1. Ele angajează legături cu corespondenţii lor de pe leucocite (lectine sau integrine). Spre exemplu LFA-1 şi Mac1 de pe limfocite şi eozinofile interacţionează cu ICAM-1, iar VLA-4 cu VCAM-1.

Sintetizând, obstrucţia bronşică din astm se realizează prin infiltrat celular inflamator, prin bronhoconstricţie, edem parietal şi hipersecreţie de mucus, contribuţia acestor mecanisme depinzând de etapa evolutivă a bolii şi de factorii ei inductori. Denudarea epiteliului bronşic favorizează activarea proceselor neurale. Pe termen lung depunerea subepitelială de colagen promovează remodelarea bronşică imprimând un caracter greu reversibil obstrucţiei bronşice.

MECANISMELE NEURALE

Modelul imunologic al astmului explică cel mai bine mecanismele patogene ale bolii, dar factorii nonalergici sunt de importanţă deosebită la un mare număr de persoane astmatice. Astfel, pacienţii cu astm au răspunsuri bronhoconstrictoare nespecifice la o gamă largă de stimuli nonimunologici (inhalare de iritanţi, infecţii virale, efort, stres psihoemoţional), iar unele medicamente foarte active în astm (substanţe beta simpatomimetice, anticolinergice) acţionează pe controlul nervos autonom al bronşiilor. Trei componente ale sistemului nervos autonom joacă un rol în controlul tonusului căilor aeriene şi al secreţiilor acestora: 1) sistemul colinergic, via nervul vag; 2) sistemul adrenergic; 3) sistemul nonadrenergic noncolinergic (NANC) sau sistemul peptidergic. Fiecare din acestea, împreună sau cu mediatorii inflamaţiei, par a fi implicate în patogeneza astmului.

1. **Sistemul colinergic**. *Fibrele nervoase colinergice eferente* sunt vehiculate prin nervul vag, până la ganglionii parasimpatici localizaţi în pereţii căilor aeriene. De la aceşti ganglioni pleacă scurte fibre postganglionare către fibrele musculare netede din căile aeriene şi la glandele submucoase. Inervaţia colinergică este mai mare în căile aeriene largi şi diminuă, împreună cu receptorii muscarinici (M), în bronşiile mici periferice. Această distribuţie descrescătoare spre căile aeriene mici explică în parte efectele limitate ale drogurilor anticolinergice în astm.

La persoanele normale există un *tonus bronhomotor de origine vagală* şi atropina produce bronhodilataţie, efect care se remarcă şi în astm.

Efectele colinergice pe căile aeriene sunt mediate prin *receptorii M de pe celulele ţintă*. Au fost izolate mai multe subtipuri de receptori M, dar importanţi în astm sunt receptorii M_2 şi M_3, ultimii distribuiţi în mod esenţial pe muşchiul neted din căile respiratorii. Receptorii muscarinici de la nivelul bronşiilor mediază bronhoconstricţia şi secreţia de mucus din glandele submucoase şi celulele caliciforme din epiteliu.

O mare varietate de stimuli sunt capabili să declanşeze un *reflex colinergic bronhoconstrictor*. Sensorii aferenţi terminali sunt receptorii iritanţi şi terminaţiile nervoase nemielinizate (receptorii fibră C), care se găsesc distribuiţi în epiteliul căilor aeriene, laringe şi nasofaringe. Sensorii pot fi stimulaţi de mediatorii chimici ai inflamaţiei – ca histamină, prostaglandine, bradikinină – precum şi factori diverşi – ca praf, fum de ţigări, stimulare mecanică (fig. 5). Reflexele bronhoconstrictoare pot fi inhibate de droguri anticolinergice, efectele acestora depinzând de amploarea şi rolul pe care-l joacă reflexele colinergice bronhoconstrictoare în obstrucţia bronşică la o persoană dată.

Pe baza datelor de fiziologie s-a luat în discuţie rolul creşterii tonusului colinergic ca mecanism patogenetic în astm.

Exagerarea reflexelor colinergice ar putea fi responsabilă de HRB nespecifică, prin unul sau mai multe mecanisme: a) creşterea stimulării recep-

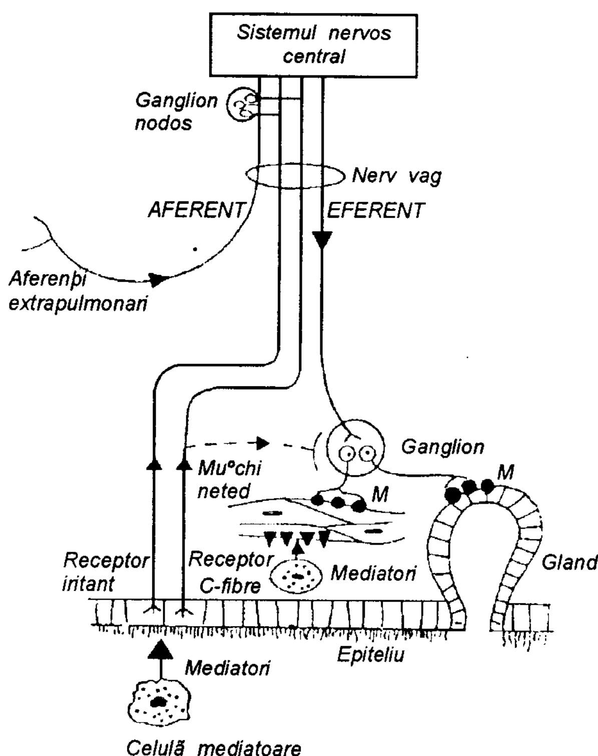


Fig. 5. – Mecanisme neurale în astmul bronşic.

torilor aferenţi de către mediatorii inflamaţiei; b) descuamarea epiteliului căilor aeriene ar permite un contact direct al terminaţiilor nervoase cu iritanţii potenţiali; c) celulele ţintă din căile aeriene ar avea o susceptibilitate crescută la acetilcolină. Mecanismele colinergice ar fi active nu numai în accesul astmatic, dar şi în astmul cronic, în care inflamaţia joacă un rol principal.

2. **Sistemul adrenergic.** Plămânii primesc *inervaţie simpatică,* în special din ganglionul stelat. De aici pleacă fibre postsinaptice care inervează în mod esenţial glandele submucoase şi vasele bronşice, dar nu muşchiul neted bronşic. Efectele bronhodilatatoare ale stimulării adrenergice par să depindă de tonusul vagal de bază; această acţiune este cu atât mai importantă cu cât tonusul vagal este mai crescut.

Receptorii adrenergici sunt distribuiţi variabil în plămân. Alfa receptorii sunt foarte puţini în căile aeriene largi şi bronşiole; în schimb beta receptorii, în special de tip β_2, se găsesc în număr mare pe muşchiul neted bronşic, mastocite, glandele bronşice şi celulele epiteliale. Receptorii adrenergici sunt stimulaţi de catecolaminele circulante, dar în astm – inclusiv în episoadele de exacerbare – concentraţiile plasmatice ale adrenalinei nu sunt modificate.

Rolul *receptorilor alfa adrenergici* nu este dovedit în astm; deşi, în experiment, activitatea lor produce bronhoconstricţie, totuşi la om medicaţia alfa blocantă nu are efect bronhodilatator. Nu a fost dovedită creşterea densităţii alfa receptorilor în căile aeriene la persoanele astmatice.

În schimb *beta receptorii*, prin distribuirea lor, par a juca un rol neîndoielnic în astm: stimularea lor produce bronhodilataţie, creşterea secreţiei de mucus şi inhibarea eliberării de mediatori mastocitari. Stimularea beta adrenergică iniţiază un lanţ de reacţii care include activarea adenilat ciclazei şi conversia ATP în AMP ciclic (cAMP). Acesta, la rândul său, induce activitatea proteinkinazelor celulare şi relaxarea muşchiului neted bronşic şi controlează eliberarea de mediatori din mastocite (reducerea nivelelor cAMP favorizează procesul de degranulare).

Datele fiziologice privind rolul beta receptorilor în astm sunt confirmate de efectele rapide ale $beta_2$ agoniştilor în încetarea accesului astmatic şi a beta blocanţilor în producerea acestora.

A fost amplu investigată posibilitatea ca beta receptorii să fie implicaţi în patogeneza astmului. Ipoteza blocajului beta receptorilor, a unui defect primar al acestora sau a scăderii densităţii lor, nu a putut fi confirmată. Este posibil ca unele modificări semnalate ale beta receptorilor, să fie secundare bolii (astmului) sau să rezulte din terapia adrenergică utilizată. Experienţa clinică arată însă, că şi în astmul grav, se păstrează eficacitatea substanţelor simpatomimetice, în măsura în care ele sunt utilizate în cantitate suficientă.

3. **Sistemul non adrenergic non colinergic (NANC)** se găseşte distribuit, alături de sistemele autonome clasice, la nivelul căilor aeriene. El reprezintă un sistem independent, complex, capabil să inducă alternativ bronhoconstricţie şi bronhodilataţie, vasoconstricţie şi vasodilataţie, şi în acelaşi timp să moduleze producţia de mucus. Sistemul NANC acţionează prin neurotransmiţători denumiţi neuropeptide.

Sistemul inhibitor NANC antrenează o relaxare a fibrei musculare netede bronşice, prin intermediul VIP (vasointestinal peptide). VIP are o acţiune bronhodilatatoare şi există receptori pentru VIP în căile aeriene. VIP este cotransmiţător al acetilcholinei, dar are şi efect de limitare a acţiunii vagului. Celulele inflamatoare activate în astm (eozinofile, neutrofile, mastocite) eliberează peptidaze care degradează VIP, conducând la exacerbarea reflexelor cholinergice şi a HRB.

Oxidul nitric (NO) format în ţesutul neuronal şi non-neuronal sub acţiunea NO sintetazei, este un puternic bronhodilatator şi vasodilatator. El este, foarte probabil, neurotransmiţător al sistemului NANC inhibitor. În astm ar exista un dezechilibru între ritmul său de producere şi cel de metabolizare. Nu se ştie dacă există un deficit de sinteză a NO (secundar disfuncţiei endoteliale) sau o rată crescută de degradare a sa.

Sistemul excitator NANC are terminaţii nervoase capabile să libereze neuropeptide denumite şi tahikinine. Acestea sunt reprezentate de substanţa P, neurokininele A şi B şi calcitonin gene-related peptide (CGRP), care au

drept efecte bronhoconstricţie, hipersecreţie de mucus, edem şi promovarea infiltratului celular. Endopeptidaza neutră, enzimă produsă în celule care au la suprafaţa lor receptori pentru neuropeptide (celule epiteliale, endoteliale, musculare netede), scindează şi inactivează neuropeptidele, limitând concentraţia lor bronşică. În AB efectele intense ale neuropeptidelor se pot explica şi printr-o activitate redusă a endopeptidazei.

Eliberarea de neuropeptide în astm ar fi legată de 2 fenomene importante: „reflexul de axon" şi „inflamaţia neurogenă". După excitarea terminaţiilor nervoase sensitive situate în epiteliul bronşic (fibre C, receptori iritanţi), fibrele nervoase NANC sunt capabile, prin conducere retrogradă, să elibereze diverse tahikinine şi să inducă prin scurtcircuit local (reflex de axon) bronhoconstricţie, vasodilataţie şi hipersecreţie de mucus. Descuamarea epiteliului bronşic, modificare esenţială în astm, scade producţia de neutro-endopeptidaze şi încetineşte catabolismul tahikininelor, amplificându-se efectele lor. În plus, neuropeptidele ar produce „inflamaţie neurogenă" prin exacerbarea reacţiei inflamatorii bronşice, produsă de mecanisme imune sau non imune (fig. 6).

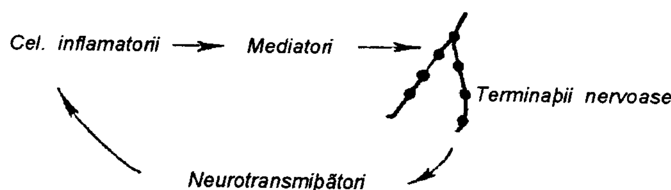


Fig. 6. – Interacţiunea între inflamaţie şi controlul nervos.

În rezumat, mecanismele patogenice în astm sunt multiple. Ele includ mecanisme celulare şi umorale, mecanisme neurogene şi probabil lanţuri patogenice necunoscute. Există o strânsă corelaţie între mecanismele imune, inflamaţia bronşică şi factorii neurogeni, fiecare din aceştia participând – în mod variabil – la modificările patologice din astm: bronhoconstricţie, infiltrare celulară, hipersecreţie mucoasă, edem, descuamare şi fibroză subepitelială.

HIPERREACTIVITATEA BRONŞICĂ

HRB este o caracteristică fundamentală a AB. Se defineşte ca răspuns bronhoobstructiv la diverşi stimuli care aplicaţi la individul normal cu aceeaşi intensitate nu induc acelaşi efect asupra căilor respiratorii – bronhoobstrucţia nu apare sau are o amplitudine mult mai redusă.

Cercetările din ultimii ani au demonstrat o corelaţie strânsă între gradul HRB şi intensitatea procesului inflamator din astm. Se consideră că inflamaţia specifică din astm are un rol important în apariţia HRB. Substratul principal al HRB l-ar reprezenta denudarea epitelială şi expunerea terminaţiilor nervoase libere la acţiunea diverşilor stimuli de la suprafaţa mucoasei

bronşice. HRB este remanentă, la majoritatea bolnavilor cu AB, şi în etapele asimptomatice ale bolii. Această constatare se poate explica atât prin persistenţa inflamaţiei bronşice într-un stadiu subclinic, cât şi prin posibilitatea condiţionării HRB şi prin alte mecanisme, cum ar fi procesele neurale, remodelarea bronşică sau factorii genetici.

HRB se corelează cu multe aspecte clinice ale AB, cu severitatea şi repetiţia simptomelor, cantitatea de medicamente utilizată, variaţiile circadiene ale funcţiei pulmonare. La persoane sănătoase, există o uşoară variaţie zi-noapte a reactivităţii bronşice; la astmatici variaţiile circadiene ale acesteia sunt importante, explicând tulburările respiratorii mai frecvente şi mai severe în timpul nopţii şi dimineaţa la sculare.

Exacerbările astmului induse de diverşi agenţi specifici (alergeni, antiinflamatoare nesteroidiene) sau nespecifici (parasimpatomimetice şi beta-blocante, efort fizic intens, hiperventilaţie în aer rece, dioxid de sulf, ozon etc.), precum şi marea variabilitate a calibrului bronşic constituie expresii ale stării de hiperreactivitate bronşică.

Factorii care pun în evidenţă HRB sunt variaţi şi acţionează diferit: metacholina şi acetilcholina stimulează direct musculatura netedă bronşică, stimulii hiper- şi hipoosmolari din cursul efortului fizic induc eliberarea de mediatori activi din mastocite, iar dioxidul de sulf şi bradikininele excită neuronii demielinizaţi din submucoasă.

În etapele asimptomatice de astm HRB se decelează prin teste farmacodinamice de provocare prin care se induce tranzitor bronhoobstrucţie. Cele mai folosite substanţe în acest scop sunt histamina şi metacholina. Una din metode constă în inhalarea unei concentraţii fixe de substanţă activă într-un interval de timp, după care se măsoară parametrii funcţionali respiratori. HRB se afirmă dacă are loc o reducere cu peste 20% a VEMS faţă de valoarea iniţială. Cealaltă metodă, mai sensibilă şi care permite cuantificarea HRB, se realizează prin inhalarea de concentraţii crescătoare de substanţă activă, cu măsurarea după fiecare doză a VEMS şi consemnarea concentraţiei la care s-a produs o scădere cu peste 20% a VEMS-ului iniţial -PC 20 (vezi fig. 7). De remarcat că punctul critic între normal şi reactivitate crescută este dependent de substanţa aplicată şi de populaţia de referinţă.

În perioadele simptomatice HRB se evaluează prin reversibilitatea şi variabilitatea amplă a obstrucţiei bronşice. Reversibilitatea compatibilă cu diagnosticul de astm presupune o modificare cu peste 20% a parametrilor de referinţă-scăderea rezistenţei la flux (Raw), creşterea debitului expirator de vârf (PEF), a volumului expirator maxim în prima secundă a unui expir forţat (VEMS), a debitului instantaneu la 50% din capacitatea vitală forţată (MEF 50) sau a debitului între 25 şi 50% din capacitatea vitală forţată (FEF 25-75%) după administrarea unui beta-mimetic inhalator (test farmacodinamic de bronhodilataţie). De precizat că prescurtările acestor termeni provin de la denumirea lor în limba engleză cu excepţia VEMS. Variabilitatea obstrucţiei se evaluează cel mai accesibil prin PEF şi se corelează cu severitatea astmului (vezi cap. „Funcţia respiratorie în astm“ şi „Explorarea paraclinică a AB“).

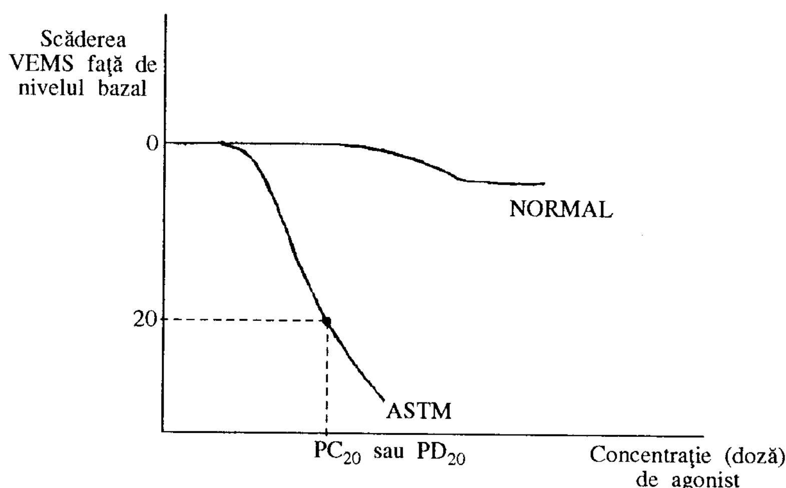


Fig. 7. – Relaţia doză-răspuns dintre agonistul bronhoconstrictor şi scăderea unui index de calibru bronşic la subiecţii normali comparativ cu bolnavii de astm bronşic.

Deşi HRB este o manifestare funcţională respiratorie specifică pentru AB, în mod tranzitor ea se poate identifica şi la indivizii normali, după infecţii virale, durata ei nedepăşind în medie opt săptămâni.

MORFOPATOLOGIE

Datele de morfopatologie în AB sunt rezultatul studiilor necropsice în starea de rău astmatic şi a elementelor obţinute prin bronhoscopie, biopsie bronşică, lavaj bronhoalveolar şi examen de spută.

Macroscopic plămânii sunt hiperinflaţi şi nu colabează la deschiderea toracelui. Se pot constata mici zone de atelectazie cu bronşia obstruată prin dopuri de mucus, dar multiple dopuri gri-albicioase se întâlnesc în majoritatea căilor aeriene mici şi mijlocii. Pereţii bronşici pot fi îngroşaţi şi uneori se pot găsi bronşiectazii în lobii superiori.

Studiul microscopic al conţinutului lumenului bronşic, al epiteliului, membranei bazale, muşchiului neted bronşic, vaselor şi ţesutului submucos, aduce informaţii esenţiale pentru înţelegerea patogeniei şi fiziopatologiei astmului bronşic.

În *lumenul bronşic* se găseşte un material vâscos, dens, uneori aderent, care se mulează în căile aeriene, realizând adevărate dopuri sau cilindri bronşici. Dopurile sunt formate din glicoproteine, proteine plasmatice, celule inflamatorii şi celule epiteliale descuamate. Mucusul se găseşte în exces, ca urmare a creşterii secreţiei glandelor submucoase şi numărului celulelor caliciforme. Sunt prezente, de asemenea, celule epiteliale descuamate excesiv, ca rezultat al efectului citotoxic al proteinei bazice majore (PBM) produsă de eozinofile. În spută, ca şi în lavajul bronhoalveolar, se găsesc eozinofile

şi mastocite, precum şi cristale Charcot-Leyden, care conţin fosfolipide, probabil derivate din membrana eozinofilelor.

Epiteliul bronşic are numeroase modificări. Frecvent se constată denudări, compromiterea integrităţii punţilor intercelulare, precum şi rupturi ale epiteliului şi scăderea numărului celulelor ciliate. Între celulele epiteliale se pot găsi celule inflamatorii.

Modificările epiteliale sunt importante, întrucât ele cresc permeabilitatea la pneumoalergeni şi probabil sunt implicate în producerea bronhoconstricţiei. Celulele epiteliale normale produc oxid nitric (NO) şi alţi factori de relaxare ai fibrelor netede bronşice. În plus par a avea rol în inactivarea neuropeptidelor constrictoare. La astmatici, aceste mecanisme nu mai sunt decât parţial operative. În plus, denudarea epitelială conduce şi la denudarea terminaţiilor nervoase senzitive.

Membrana bazală de la nivelul bronşiilor este de aproape 2 ori mai groasă decât la normal, prin creşterea cantităţii de colagen de tip 3 şi 5. Îngroşarea membranei bazale nu este patognomonică de AB, se poate observa şi la bolnavii cu bronşită acută.

Modificările importante se produc în *submucoasă*: edem, dilataţia capilarelor şi infiltrare cu celule inflamatorii. Clasic există şi o *hipertrofie şi hiperplazie a glandelor submucoase* care produc mucus, dar aceasta nu este o alterare specifică în AB, se întâlneşte în grad mai important la persoanele cu bronşită cronică. Edemul submucos rezultă din exsudarea plasmatică din vasele submucoase dilatate şi congestionate, în cadrul reacţiei inflamatorii. Sunt prezente de asemenea un mare număr de celule inflamatorii: eozinofile, limfocite, monocite şi uneori neutrofile. În vasele dilatate se pot găsi agregate plachetare. Celulele identificate sunt activate, eliberând mediatori specifici şi citokine, generatoare de inflamaţie bronşică, bronhoconstricţie şi stimularea receptorilor neurogeni locali.

În AB *musculatura netedă a căilor aeriene* suferă un proces de hipertrofie şi hiperplazie, care poate depăşi de 2 ori parametrii normali. Creşterea masei musculare bronşice pare să fie mai mult un rezultat al bolii, decât o cauză primară. Este posibil ca în astm muşchiul neted bronşic să reacţioneze ca un sinciţiu şi ca o singură unitate, ceea ce ar explica în bună parte hiperreactivitatea sa.

În ultimul timp s-au efectuat numeroase studii asupra procesului de *remodelare bronşică în AB*. El se caracterizează prin îngroşarea difuză şi hialinizarea laminei reticularis, datorită unor depuneri extensive de proteine interstiţiale, în special colagen de tip 3 şi 5 şi fibronectină. Gradul îngroşării stratului subepitelial se asociază cu proliferarea miofibroblastelor subepitelial. Procesul de remodelare a căilor respiratorii este o caracteristică specifică în astm, se produce precoce în boală şi diferenţiază subiecţii sănătoşi de astmatici. El se corelează cu procesul inflamator celular, cu prezenţa eozinofilelor şi cu răspunsul bronhoconstrictor la metacholină.

Modificările complexe legate de remodelarea căilor aeriene în astm par a avea semnificaţie importantă funcţională şi clinică. Gradul de îngroşare a

stratului subepitelial se corelează cu severitatea clinică a astmului, mai mult decât vârsta, sexul, atopia, durata astmului şi valoarea bazală a VEMS.

În rezumat, sub aspect morfologic, caracteristica astmului este inflamaţia cronică difuză a căilor aeriene, de diferite grade. Prezenţa modificărilor epiteliale descuamative, a infiltratului celular inflamator predominent eozinofilic, şi remodelarea bronşică definesc sub aspect morfopatalogic AB.

FUNCŢIA RESPIRATORIE ÎN ASTMUL BRONŞIC

Tulburarea fiziopatologică esenţială în astm o reprezintă reducerea variabilă a diametrului căilor respiratorii (obstrucţia bronşică) produsă prin bronhoconstricţie (mediată imunologic sau neural), congestie vasculară, edem al peretelui bronşic, secreţie bronşică şi remodelare bronşică; toţi aceşti factori sunt corelaţi cu procesul inflamator şi hiperreactivitatea bronşică. Rezultatul net al obstrucţiei bronşice este creşterea rezistenţei în căile aeriene, având drept consecinţă alterări ale volumelor şi mecanicii pulmonare. În accesele severe de AB toate aspectele funcţiei pulmonare sunt modificate.

Volumele şi capacităţile pulmonare. Capacitatea vitală (CV) este normală sau puţin scăzută în AB uşor, în schimb scade sever în astmul grav. Volumul rezidual (VR) şi capacitatea reziduală funcţională (CRF) cresc cu peste 50% faţă de normal. Capacitatea pulmonară totală (CPT) este normală sau uşor crescută. Într-un sindrom obstructiv pur, amplitudinea cu care scade CV este totdeauna mai redusă decât a parametrilor de obstrucţie bronşică (VEMS) şi indicele Tiffeneau rămâne subunitar (VEMS/CV × 100).

Debitele expiratorii forţate şi debitele instantanee. Parametrii de referinţă pentru obstrucţia bronşică şi creşterea rezistenţei în căile aeriene sunt reprezentaţi de VEMS (volumul expirator maxim/sec) sau FEV_1 (volumul expirator forţat/1 sec.); aceştia sunt scăzuţi cu peste 20% faţă de valorile de referinţă. O alternativă la monitorizarea funcţională a astmului prin VEMS o constituie evaluarea PEF (debitul expirator de vârf care poate fi generat în timpul unei manevre de expiraţie forţată). Valorile PEF-ului se corelează excelent cu cele ale VEMS-ului şi pot fi monitorizate cu ajutorul unor dispozitive portabile – peak-flow-metre – uşor de manipulat şi de către pacient. Valori ale PEF sub 150 l/sec sunt considerate la adult ca valori critice. În AB, se constată de cele mai multe ori şi reducerea parametrilor de obstrucţie distală: MEF 50 şi FEF 25-75%.

Caracteristicile definitorii ale obstrucţiei în AB sunt caracterul său *variabil* (valori mult modificate la interval de minute, ore, inclusiv pe parcursul aceleiaşi zile) şi cel *reversibil,* spontan sau la administrarea unui medicament bronhodilatator (modificarea cu peste 20% faţă de valorile iniţiale, cu sau fără remisiune completă a obstrucţiei).

Ventilaţia pulmonară. Obstrucţia bronşică este neomogenă în formele uşoare şi medii de AB, conducând la inegalitatea ventilaţiei în raport cu perfuzia (raportul V/Q). Un mare număr de unităţi pulmonare sunt hipoventi-

late, generând hipoxemie, în contrast cu numărul mic de unităţi hiperventilate, care nu pot compensa deficitul de oxigen, dar asigură eliminarea de CO_2. Minut-ventilaţia este scăzută în AB.

În bronhoobstrucţia uşoară modelul respirator este de tip bradipnee (prelungirea expirului pentru favorizarea golirii plămânilor împotriva unei rezistenţe crescute). Odată cu apariţia hipoxemiei este stimulat centrul respirator şi se instalează polipneea, care explică hipocapnia şi alcaloza respiratorie. În ţesuturi hipoxemia nu are iniţial consecinţe notabile deoarece alcaloza deplasează curba de disociere a hemoglobinei spre dreapta. În cazuri severe obstrucţia bronşică se generalizează cu producerea unei hipoventilaţii difuze, în cursul căreia se agravează hipoxemia şi se produce virajul spre normo- şi hipercapnie.

Mecanica pulmonară. Aşa cum s-a subliniat, cea mai importantă alterare pulmonară funcţională o constituie creşterea rezistenţei la flux (Raw). Complianţa este, în general, neschimbată în AB. În schimb, creşterea volumelor pulmonare conduce la creşterea travaliului respirator, contribuind la apariţia oboselii musculare, la intensificarea senzaţiei de dispnee şi la accentuarea insuficienţei respiratorii în formele grave.

Perfuzia pulmonară şi difuziunea gazelor sunt nemodificate în AB, cu accese uşoare şi moderate.

În formele severe de astm şi în AB acut grav, apar modificări cardiace şi neurologice, care exprimă alterarea severă funcţională respiratorie, a homeostazei gazelor sanguine şi a echilibrului acidobazic (vezi cap. „AB acut grav").

TABLOU CLINIC

Astmul bronşic se prezintă sub trei aspecte principale: 1) astmul cu accese intermitente; 2) astmul cronic şi 3) starea de rău astmatic (sau astmul acut grav). Manifestările cele mai caracteristice sunt cele de astm cu accese intermitente; starea de rău astmatic reprezintă o complicaţie a bolii.

1. **Astmul cu accese intermitente** este forma tipică de astm, cu *dispnee paroxistică*. El se întâlneşte în special la copii, adolescenţi sau adulţii tineri, la care componenta alergică este predominantă.

Criza de astm tipică se instalează în câteva minute sau zeci de minute, cu dispnee – predominant expiratorie, tuse variabilă şi wheezing (respiraţie şuierătoare). La copii şi în fazele iniţiale ale bolii, singurul simptom manifest poate fi tusea chintoasă, predominantă în a doua parte a nopţii şi matinal, care are în acest caz valoare de echivalenţă astmatică.

În istoricul pacientului un element esenţial îl reprezintă *periodicitatea simptomelor*. În cazul unor alergeni există adesea declanşarea sistematică a crizelor de astm în anumite perioade ale anului (astm sezonier) sau dependenţa acestora de anumite locuri. Accesele de AB apar adesea cu periodicitate imprevizibilă, la intervale de săptămâni sau luni, uneori săptămânal. Criza astmatică variază în durată şi severitate, de la episoade uşoare de tuse,

durând câteva minute, până la accese de dispnee cu wheezing cu durată de ore, care cedează spontan sau prin medicaţii bronhodilatatoare. Între accese pacientul se simte bine, de obicei nu are disconfort respirator şi poate desfăşura o activitate normală.

Accesele de astm bronşic *se produc frecvent noaptea* probabil din cauza variaţiei circadiene a tonusului vagal şi a HRB, corelate cu nivelele circulante de catecolamine endogene şi de cortizol. Frecvenţa şi severitatea atacurilor nocturne pot fi luate drept criterii ale severităţii astmului. Alteori accesele astmatice urmează *expunerii la un alergen specific* care trebuie identificat în primul rând prin observaţia pacientului. În afara alergenelor există o multitudine de triggeri ai exacerbărilor în astm.

Triggerii sunt factori de risc care induc acutizări prin agravarea inflamaţiei, prin provocarea unei bronhoconstricţii intense sau prin ambele mecanisme. Ei variază de la un pacient la altul şi de la un moment la altul al AB. Triggerii nu contribuie, de regulă, la dezvoltarea iniţială a astmului, dar îl pot agrava când acesta este constituit. Identificarea prin anamneză a tuturor acestor triggeri poate fi esenţială pentru strategia tratamentului (în special pentru prevenţia eficientă).

Infecţiile virale sunt triggeri comuni ai AB la copil şi adult. *Efortul fizic* este poate cel mai frecvent declanşator al episoadelor scurte de AB. Uneori efortul produce numai echivalenţe astmatice şi identificarea sa ca factor declanşator este adesea dificilă, mai ales la tineri şi copii. *Fumul de ţigară* este un trigger al AB din ce în ce mai bine studiat. Copiii astmatici cu mama fumătoare au un necesar crescut de medicamente şi prezentări mai frecvente la departamentul de urgenţă. *Poluanţii din mediul exterior* se pot găsi la originea unor „epidemii de astm" (exemple Atena, Los Angeles). Poluarea ar acţiona mai puţin prin pulberi, praf, cât mai ales prin conţinutul gazos. Dioxidul de sulf (SO_2), ozonul, alţi oxidanţi, sunt agenţii cei mai importanţi ai poluării sub aspectul exacerbărilor astmului. Substanţele gazoase din mediul poluant, ar produce iniţial o inflamaţie acută a căilor aeriene, iar HRB ar urma răspunsului inflamator, printr-un mecanism neurogen. *Medicamentele*, şi în special aspirina, alte AINS, beta-blocantele, pot fi declanşatoare ale acceselor astmatice. *Alţi factori* recunoscuţi ca triggeri sunt: emoţiile puternice (prin hiperventilaţie sau activarea unor mecanisme neurale), rinitele, sinuzitele şi polipoza nazo-sinuzală, refluxul gastro-esofagian (în special nocturn), factorii hormonali (agravări premenstruale ale AB, agravări sau ameliorări spontane în sarcină) etc.

Examenul fizic al bolnavului în accesul astmatic relevă elementele relativ tipice. Bolnavul are dispnee, predominant expiratorie, frecveţa respiraţiei variind între 20-30/minut şi tuse.

Inspecţia toracelui arată o eventuală folosire a muşchilor accesorii în timpul respiraţiei, torace hiperinflat cu ampliaţii respiratorii relativ limitate şi prelungirea fazei expiratorii a respiraţiei. La percuţie este prezentă o hipersonoritate difuză, iar la auscultaţie, pe fondul unei expiraţii prelungite, se găsesc raluri muzicale sibilante, inspiratorii şi expiratorii, adesea percepute

de bolnav şi care dau un aspect caracteristic, şuierător al respiraţiei (expiraţiei). În raport cu hipersecreţia bronşică, se pot percepe raluri subcrepitante pe ambele câmpuri pulmonare („zgomot de porumbar") sau ronhusuri. Murmurul vezicular este de regulă păstrat şi este adesea aspru. Diminuarea intensităţii murmurului vezicular sau chiar dispariţia sa, paralel cu intensificarea dispneei (frecvenţă respiratorie > 30 pe minut) sugerează o obstrucţie bronşică severă, ce poate evolua, spre stare de rău astmatic.

În timpul accesului astmatic bolnavii sunt afebrili, tahicardici (în medie 90-100/min) şi fără variaţii semnificative ale TA.

Terminarea accesului astmatic se face progresiv, în câteva zeci de minute, cel mai adesea după medicaţie bronhodilatatoare inhalatorie sau, mai rar, spontan. Dispneea scade progresiv în intensitate, wheezingul devine din ce în ce mai puţin perceptibil, iar tusea capătă caracter productiv (faza umedă a astmului). Sputa este mucoasă, adesea sub formă de dopuri, conţine spirale Curshmann, eozinofile şi cristale. Charcot-Layden, vizibile la examenul microscopic.

2. **Astmul cronic** este o formă de AB cu istoric vechi de accese astmatice şi la care s-a dezvoltat obstrucţie respiratorie severă şi progresivă de-a lungul anilor. Se întâlneşte rar la tineri şi este mai frecvent peste vârsta de 40-50 ani sau la vârstnici. Bolnavii au dispnee de efort, uneori dispnee de repaus şi tuse neproductivă sau cu spută mucoasă sau mucopurulentă. Pe acest fond de disconfort respirator, apar accese astmatice tipice, adesea severe sau accese de astm acut grav, adesea dramatice. După accesele astmatice care cedează greu la medicaţie bronhodilatatoare sau la corticosteroizi, pacienţii nu se recuperează complet. Mulţi din bolnavi sunt corticodependenţi (necesită doze mari de corticosteroizi per oral pentru controlul astmului) sau cu corticorezistenţă (corticosteroizii nu ameliorează substanţial astmul). La astfel de bolnavi cu istoric de AB, se constituie în timp o limitare ireversibilă a fluxului aerian. Aceasta este produsă de creşterea grosimii pereţilor căilor aeriene prin multipli factori: infiltrarea de celule inflamatorii, edeme, hipertrofia fibrelor musculare netede, fibroza subepitelială, remodelarea bronşică şi obstrucţia căilor aeriene prin exsudat şi mucus. În plus contribuie la obstrucţia ireversibilă modificările proprietăţilor elastice ale pereţilor căilor aeriene şi pierderea interdependenţei dintre căile aeriene şi parenchimul pulmonar înconjurător.

Diferenţierea acestei categorii de bolnavi, cu astm cronic şi limitare ireversibilă a fluxului aerian de bronşita cronică obstructivă şi emfizem, este adesea extrem de grea.

În prezent astmul bronşic cronic (adesea astm „infectat") este o boală invalidantă, atât datorită disfuncţiei respiratorii, cât şi efectelor secundare ale corticosteroizilor administraţi per oral cronic.

3. **Astmul bronşic acut grav** a fost cunoscut mulţi ani ca „stare de rău" astmatic şi definit ca acces astmatic de o deosebită gravitate, cu durată de minim 24 ore, care nu răspunde la medicaţie bronhodilatatoare în doze adecvate şi care se însoţeşte variabil de tulburări cardiocirculatorii, neurologice şi gazometrice speciale.

În prezent se consideră că durata accesului nu mai reprezintă o caracteristică definitorie, ci severitatea tulburărilor. Astmul acut grav este o urgenţă medicală şi prin amploarea tulburărilor fiziopatologice şi clinice pe care le antrenează constituie principala cauză de mortalitate în astm.

Debutul său poate fi brusc sau progresiv. În cazul *debutului brusc*, relativ, mai rar (la „sudden dippers"), se produce o foarte rapidă deteriorare respiratorie, având ca factori declanşatori expunerea masivă la alergeni, ingestia de AINS sau beta-blocante sau stresul psihoemoţional. Bronhospasmul sever se consideră a fi factorul predominant al obstrucţiei bronşice. *Debutul* este de obicei *progresiv*, în câteva zile, cu creşterea frecvenţei acceselor astmatice şi a duratei lor, cu mărirea consumului de medicamente antiastmatice şi reducerea eficienţei lor sau, pe scurt, cu accese subintrante sau mult mai prelungite decât de obicei care nu cedează sau se calmează greu după medicaţia activă, alteori eficientă. Astmaticii care îşi monitorizează PEF remarcă o diminuare progresivă a valorilor debitului expirator de vârf sau o variabilitate a PEF > 30%.

La bolnavii cu astm acut grav se regăsesc – relativ frecvent – în istoricul imediat, factori declanşatori (triggeri): infecţii acute respiratorii virale, inversiuni termice cu acumularea unei mari cantităţi de poluanţi, imunoterapie, factori psihoemoţionali importanţi, folosirea abuzivă a $beta_2$-mimeticelor, administrarea de medicamente inadecvate (aspirina sau alte AINS, beta-blocante, sedative în doze mari).

Sub *aspect fiziopatologic*, accesul de astm bronşic acut grav este produs de o obstrucţie difuză dar inegală, brutală şi intensă a căilor aeriene, secundară bronhospasmului, edemului mucos şi submucos, hiperproducţiei de mucus, denudării epiteliale şi alterării mecanismelor de transport mucociliar. Bronhoobstrucţia severă se asociază cu reducerea drastică a debitelor expiratorii şi cu hiperinflaţie secundară. Disfuncţia ventilatorie realizată este importantă; iniţial este de tip inegalitate ventilaţie/perfuzie, iar în stadii avansate de tip hipoventilaţie difuză. Sub aspectul mecanicii pulmonare efortul muşchilor respiratorii creşte, opunându-se unei rezistenţe foarte mari în căile respiratorii. Ca urmare, intră în acţiune musculatura respiratorie accesorie şi se creează presiuni intratoracice negative foarte mari (presiunea intrapleurală poate depăşi 30 cm H_2O). În timp relativ scurt se ajunge la oboseală – epuizare musculară, cu agravarea hipoventilaţiei.

Astmul acut grav se însoţeşte de *insuficienţă respiratorie*. Iniţial aceasta se produce prin inegalitatea V/Q, cu hipoxemie şi datorită polipneei, cu hipocapnie. Ulterior se realizează hipoventilaţie difuză, cu virajul de la hipocapnie la normocapnie şi, în final, la hipercapnie (semn de severitate maximă). Din punct de vedere funcţional, această etapă corespunde unui PEF cu valoare de 50% din normal (< 100 l/min). Dezechilibrul acido-bazic este produs în AB acut grav, de acidoza respiratorie (în stadiul hipercapnic) şi de acidoza lactică. La apariţia acesteia concură efortul muscular excesiv, scăderea clearance-ului de lactat (datorită hipoperfuziei hepatice) şi $beta_2$-mimeticele administrate parenteral.

În formele de AB acut grav, cu evoluţie prelungită, pot apărea manifestări cardiace; acestea sunt produse de hipoxemie, acidoza respiratorie şi metabolică şi de presiunile mari intratoracice. În condiţii fiziologice, există între inspir şi expir, o diferenţă a TA de aproximativ 10 mmHg. În cazul unor presiuni intratoracice negative mari creşte postsarcina pentru ventriculul stâng şi efectul este maxim în inspiraţie forţată; de aceea poate apărea o diferenţă de TA care depăşeşte 15 mmHg (puls paradoxal). La aceste tulburări se adaugă umplerea mai redusă a VS de la sfârşitul inspirului, cauzată de returul venos diminuat în AS şi de bombarea septului intraventricular dinspre ventriculul drept spre cel stâng.

Tabloul clinic şi biologic al SRA este relativ caracteristic. Bolnavii au dispnee severă, cu polipnee peste 30 resp/minut, dificultatea respiratorie împiedicând vorbirea şi somnul. Creşterea travaliului respirator se exprimă prin poziţia şezândă, folosirea muşchilor accesori (coarda sternocleidomastoidianului), tirajul suprasternal-supraclavicular şi epigastric şi senzaţia de epuizare şi de asfixie iminentă. Bolnavii au transpiraţii intense, variabil cianoză, tuse şi wheezing reduse. Examenul obiectiv pulmonar relevă o diminuare difuză a respiraţiei, chiar „tăcere respiratorie" şi raluri sibilante expiratorii neobişnuit de puţine.

Pe plan cardiovascular tahicardia sinuzală excesivă sau mai rar o tahiaritmie atrială, în afara medicaţiei beta$_2$-mimetice, sunt semne îngrijorătoare. De regulă există puls paradoxal (>15-20 mmHg), uneori iniţial HTA reacţională (prin hipercapnie), care .poate evolua către colaps cardiovascular (prin hipovolemie şi disfuncţie miocardică). Excepţional, când SRA este prelungită, pot apărea semne de cord pulmonar acut sau subacut.

Tulburările neurologice sunt totdeauna prezente, odată cu agravarea progresivă a astmului: întâi apare anxietate, angoasă, apoi torpoare, somnolenţă şi comă respiratorie de diverse grade.

Modificările gazelor sanguine sunt constante: hipoxemie, hipercapnie şi acidoză metabolică. Gradul de severitate a insuficienţei respiratorii în SRA este medie: $PaCO_2$ este în jur de 50-55 mmHg, iar hipoxemia severă (< 50 mmHg), foarte rară. Determinarea gazelor sanguine trebuie monitorizată totdeauna în SRA, în timpul aplicării măsurilor de terapie intensivă.

Tabloul clinic al SRA este dinamic şi include numeroşi parametri care apar la bolnav, într-o succesiune destul de variabilă. Cei mai importanţi indicatori întâlniţi în astmul acut grav sunt consemnaţi în tabelul IV.

EXPLORAREA PARACLINICĂ

Explorarea de laborator în AB cuprinde metode de o mare diversitate. Ele sunt folosite pentru: confirmarea diagnosticului clinic (rareori), evidenţierea obstrucţiei bronşice şi a variabilităţii sale (evaluarea funcţională respiratorie) şi identificarea unor elemente de diagnostic etiologic.

TABELUL IV

Indicatorii principali ai astmului acut grav

Dispnee	În repaus, împiedică somnul, vorbirea Frecvenţă resp. > 30/minut
Folosirea muşchilor accesori	Coarda sternocleidomastoidiană, chiar în expiraţie. Depresie suprasternală inspiratorie. Preterminal mişcări toracoabdominale paradoxale
Wheezing	Minim, sau absenţa wheezing Aproape tăcere respiratorie
Starea de conştienţă	Iniţial agitaţie, ulterior epuizare, confuzie şi comă
Pulsul/minut	Peste 120/minut. Preterminal bradicardie
Pulsul paradoxal	Adesea prezent, > 20 mmHg (adult) Absenţa sa sugerează oboseală severă a muşchilor respiratorii
PEF	< 50% din valoarea estimată sau din cea mai bună valoare personală (< 100 l/min).
Modificări ale gazelor sanguine	PaO_2 < 60 mmHg, cu posibilă cianoză $PaCO_2$ >/= 45 mmHg SaO_2 < 90%

Explorarea funcţională respiratorie ocupă un loc central în investigarea bolnavului astmatic. Explorarea se poate efectua în accesul astmatic (rar), în perioade intercritice şi la pacienţii cu astm cronic. Pentru fiecare din aceste etape, rezultatele explorărilor respiratorii sunt diferite. Ceea ce caracterizează explorarea funcţională în AB este marea variabilitate a rezultatelor obţinute, corespunzător cu variabilitatea în timp şi intensitate – spontan sau sub medicaţie – a obstrucţiei bronşice.

În etapa de obstrucţie bronşică manifestă (clinic sau numai prin probe funcţionale respiratorii), obiectivele principale ale evaluării AB sunt evidenţierea şi cuantificarea obstrucţiei bronşice, precum şi a reversibilităţii şi variabilităţii acesteia.

Pentru *depistarea bronhoobstrucţiei* este suficient, de cele mai multe ori, examenul *spirografic*, pentru măsurarea volumelor pulmonare şi a debitelor pulmonare. În prezent, acesta se realizează prin aparate computerizate care măsoară CV, VEMS, PEF, indicele Tiffeneau, MEF 50, FEF 25-75%. Cu dispozitive adaptate se poate măsura şi rezistenţa la flux, care se determină în mod clasic prin body-pletismografie.

Principalele date obţinute în explorarea spirografică în AB sunt consemnate în tabelul V.

Reversibilitatea obstrucţiei bronşice se testează prin probe *farmacodinamice de bronhodilataţie*. Acestea se folosesc când există un sindrom obstructiv bronşic şi diagnosticul de AB este nesigur. Se măsoară parametrii funcţionali la nivel bazal, după care se administrează beta-mimetic inhalator (1-2 doze), iar la 15-20 min, se refac măsurătorile. O creştere a VEMS şi PEF cu peste 20% faţă de valorile iniţiale sau o scădere a Raw cu peste 25% arată o reversibilitate a bronhoobstrucţiei şi este înalt sugestivă pentru astm, chiar dacă revenirea nu se face până la limitele normalităţii. La unii pacienţi cu obstrucţie severă se poate întâlni o rezistenţă la bronhodilata-

TABELUL V

Date de explorare spirografică în astmul bronşic

Volume pulmonare	
CV	Normală sau puţin scăzută în AB uşor, scade în astmul grav
CRF	crescută
VR	mult crescută
CPT	normală sau uşor crescută
Debite ventilatorii	
VEMS (FEV_1)	scăzut, proporţional cu severitatea astmului
VEMS/CV %	scăzut
PEF	scăzut, proporţional cu severitatea astmului

Legenda: CV = capacitatea vitală; CRF = capacitatea reziduală funcţională; VR = volumul rezidual; CPT = capacitatea pulmonară totală; VEMS = volumul respirator maxim pe sec.; VEMS/CV% = indicele de permeabilitate bronşică; PEF = fluxul expirator de vârf.

toare, în acest caz se recomandă efectuarea unei probe cu corticosteroizi (0,75 mg/kg/zi timp de 7-10 zile), cu măsurarea VEMS în cadrul unui nou test de bronhodilataţie la capătul acestui interval de timp. Ameliorarea VEMS cu peste 15-20%, după o cură scurtă de CS, sugerează de asemenea bronho-obstrucţie prin AB (efect antiinflamator şi de restaurare a sensibilităţii receptorilor beta adrenergici).

Variabilitatea obstrucţiei este cel mai accesibil demonstrabilă prin măsurarea PEF. Ideal măsurarea PEF ar trebui efectuată de 2 ori pe zi, imediat la sculare şi apoi după 10-12 ore, înainte şi după folosirea unui bronhodilatator (dacă acesta este necesar). Este indicat ca pacienţii să-şi măsoare de 2 ori pe zi PEF-ul în perioade fără accese astmatice (pentru a determina valorile individuale optime) şi atunci când AB se agravează. Variabilitatea mare a PEF este indicator de AB sever şi predictor de acutizare gravă; o variabilitate mică a PEF constituie un index de stabilitate a bolii. La persoanele normale, variabilitatea zilnică a PEF este de sub 10%, dar la astmatici valorile depăşesc 15%.

Variabilitatea PEF se calculează după formula:

$$\text{Variabilitatea zilnică} = \frac{\text{PEF maxim (seara) - PEF minim (matinal)}}{\frac{1}{2}\left[\text{PEF (seara)} + \text{PEF (matinal)}\right]} \times 100$$

În practică, valorile PEF şi VEMS la un individ astmatic, comparate cu valorile estimate normale, corectate pentru vârstă şi parametrii corporali, sunt folosite pentru aprecierea severităţii astmului (vezi capitolul „Diagnostic pozitiv“).

În etapa de remisiune a obstrucţiei bronşice, testele funcţionale respiratorii pot fi întrebuinţate pentru *inducerea obstrucţiei bronşice* şi aprecierea HRB. Probele de provocare (vezi cap. „Hiperreactivitatea bronşică“) se realizează de regulă în laboratoare specializate, întrucât inhalarea de doze mici

de alergen sau de acetilcholină, metacholină sau histamină, pot induce accese grave de AB.

Explorarea funcţională respiratorie se completează cu gazometrie şi evaluarea echilibrului acido-bazic, în exacerbările severe de astm.

Examenul radiologic toracic poate fi normal, atât în accesul mediu de astm cât şi în perioadele de remisiune. În astmul acut sever, ca şi în astmul cronic, se găsesc semne de hiperinflaţie pulmonară, cu diafragm aplatizat şi cu mişcări reduse, hipertransparenţa câmpurilor pulmonare şi lărgirea spaţiului restrosternal. Examenul radiologic poate releva, mai ales în astmul sever, complicaţii ale bolii (pneumotorax, pneumomediastin) sau modificări pulmonare asociate (infiltrative sau condensări segmentare), a căror natură urmează să fie elucidată (leziuni dependente de astm sau leziuni asociate). Prezenţa de leziuni infiltrative pulmonare, unice sau multiple, evoluând de obicei în cadrul unui astm sever, trebuie să ridice suspiciunea de aspergiloză alergică, vasculită pulmonară sau alveolită extrinsecă, după excluderea unei pneumonite sau atelectazii tranzitorii prin dopuri mucoase.

Electrocardiograma este normală în accesul de astm, cu excepţia unei posibile tahicardii sinuzale. În astmul acut grav, pot apărea tranzitor tahicardie sinuzală excesivă (> 130/min), P „pulmonar", deviere a axului QRS la dreapta sau BRD, sau chiar modificări nespecifice ale segmentului ST şi undei T, în special în precordialele drepte. Anomaliile EÇG dispar după încetarea accesului astmatic, dar pot fi persistente în astmul cronic sever, după instalarea unei obstrucţii bronşice fixe.

Examenul secreţiilor bronşice efectuat uzual din spută şi, mai rar, din simplu aspirat bronşic sau din lichidul de lavaj alveolar obţinute prin bronhoscopie decelează frecvent prezenţa în cantitate mare a eozinofilelor. În cazul în care se asociază infecţii bacteriene se remarcă apariţia de PMN în proporţie crescută, situaţie care obligă la examene bacteriologice. Sputa cu aspect gălbui, adesea întâlnită în astm, poate fi produsă de un număr excesiv de eozinofile dar şi de o suprainfecţie bacteriană. În ultimii ani s-au cercetat în spută şi în lichidul de LBA markeri ai inflamaţiei bronşice, cum ar fi ECP, MBP sau triptaza, dar locul lor în evaluarea severităţii astmului nu este încă stabilit.

Biopsia bronşică bronhoscopică a adus contribuţii fundamentale la elucidarea patogeniei AB şi la aprecierea eficienţei terapiei antiinflamatoare, dar în practică se recurge rar la această investigaţie invazivă.

Examenul ORL tinde să se integreze în bilanţul AB, cel puţin în etapa de primă evaluare sau în fazele de agravare ale bolii. Rino-conjunctivita se asociază adesea cu AB din polinoze, polipoza nazo-sinuzală completează tabloul clinic al AB la aspirină, iar sinuzitele pot reprezenta triggeri ai exacerbărilor în orice tip de AB. Regresia inflamaţiei la acest nivel (prin tratament antiinflamator topic sau prin tratament antibiotic în cazul suprainfecţiilor bacteriene) se asociază cu ameliorarea tabloului clinic de AB.

Hemoleucograma evidenţiază hipereozinofilia, cu creşteri mari în formele particulare de AB din aspergiloză sau din vasculita Churg-Strauss. O serie

de studii consemnează însă în exacerbările severe o creştere importantă a neutrofilelor, corelabilă cu severitatea acutizării astmului, observaţii încă neconfirmate unanim.

Activitatea cisteinleucotrienelor în AB se deduce adesea din dozarea eliminării urinare de LTE_4. Deşi aceste determinări au un aport deosebit la clarificarea patogeniei astmului ele nu reprezintă o explorare de rutină în această boală.

Starea de sensibilizare se obiectivează prin evidenţierea prezenţei de IgE specifice şi totale cu ajutorul testelor cutanate şi a testelor serologice. Testele cutanate au ca principiu identificarea prezenţei de IgE specifice cantonate în derm prin provocarea unei reacţii alergice de tip I la contactul cu alergenul sensibilizant. Metodologia probei constă în inocularea la suprafaţa dermului, prin procedură nesângerândă (*prick-test*), a unor concentraţii standardizate de alergen, cu urmărirea efectului la 15 şi la 30 minute. Se interpretează ca reacţie pozitivă apariţia la locul de aplicare a unei papule eritematoase pruriginoase. Testarea trebuie efectuată în afara tratamentului cu antihistaminice, decizia de întrerupere a tratamentului luându-se în funcţie de timpul de înjumătăţire al medicamentului respectiv şi trebuie evitată în fazele intens simptomatice ale bolii.

Diagnosticul serologic constă în obiectivarea prezenţei de IgE specifice (metodele RAST sau ELISA) şi totale, având drept avantaj posibilitatea interpretării rezultatelor şi sub medicaţie antialergică. În raport cu testele cutanate această metodă este semnificativ mai scumpă.

Testele de provocare cu alergen specific sunt singurele prin care se stabileşte relaţia de cauzalitate între astm şi sensibilizarea reaginică. Se măsoară parametrii funcţionali respiratori după inhalare de concentraţii progresive de alergeni incriminaţi în etiologia astmului, cu consemnarea valorii la care VEMS se reduce cu peste 20% faţă de nivelul iniţial. La această investigaţie se recurge totuşi foarte rar deoarece este riscantă, laborioasă şi costisitoare.

FORME CLINICE PARTICULARE

Unele manifestări astmatice sunt diferite de accesele astmatice comune, prin factorii declanşatori, tablou clinico-biologic special, mecanisme patogenice şi tratament. Separarea lor de formele comune de AB (cu accese intermitente, cronic, AB acut grav) are numeroase raţiuni.

1. **Astmul de efort.** Efortul este un trigger frecvent al crizelor de AB, în special în perioadele simptomatice ale bolii. Există însă forme de AB, ale căror manifestări se declanşează numai în condiţii de efort fizic. Ele se întâlnesc, cu precădere, la copii şi adolescenţi şi se recunosc după anumite caracteristici.

Crizele de bronhoconstricţie se instalează la 10-15 min după încetarea unui efort de scurtă durată (5-8 min) sau chiar în timpul efortului, dacă acesta este mai prelungit. După producerea crizei de AB urmează o perioadă

de „refractaritate relativă“ de câteva ore (2-4 ore), în cursul căreia pacientul poate desfăşura efort cu preţul unor simptome minore sau chiar fără apariţia acestora. Tipul de efort este important în raport cu potenţialul de declanşare al bronhospasmului. De obicei criza de astm se corelează cu intensitatea efortului şi gradul de hiperventilaţie. Efortul izoton (alergare), declanşează mai frecvent şi la un prag mai scăzut criza astmatică, în timp ce efortul izometric (ex. ridicarea de greutăţi), poate fi bine tolerat. Temperatura şi umiditatea aerului în mediul în care se desfăşoară efortul pot influenţa declanşarea crizei astmatice. Înotul, care este un exemplu de efort izoton, poate fi bine suportat datorită atmosferei umede în care se desfăşoară. Astmul se produce însă în condiţii de hiperventilaţie, într-un mediu cu aer rece şi uscat, şi uneori după inhalarea de soluţii hipertonice nebulizate.

Elementele de observaţie clinică şi prevenţia oferită de beta$_2$-mimetice şi cromone, administrate înainte de efort, au condus la ipoteza după care AB de efort este mediat prin degranularea non-imună a mastocitelor şi/sau bazofilelor, produsă fie de modificarea de osmolaritate de la suprafaţa epiteliului bronşic, fie de variaţiile de temperatură (răcire şi reîncălzire). O altă ipoteză implică şi stimularea vagală.

Recent unele studii au semnalat rolul cisteinil-leucotrienelor în AB de efort.

AB de efort se obiectivează printr-un test de provocare, cu măsurarea parametrilor spirometrici de obstrucţie bronşică (VEMS sau PEF).

Crizele de AB de efort pot fi prevenite cu beta$_2$-mimetice şi/sau cromone, administrate inhalator cu aprox. 15 min înaintea începerii efortului. Administrarea asociată a celor două tipuri de agenţi antiastmatici ar avea efect sinergic. Medicaţia activă pe leucotriene pare a avea de asemenea un efect de prevenţie (protector). Zafirlukast-ul antagonist de $CysLT_1$ a inhibat răspunsul bronhoconstrictor maxim la efort în 50-80% din cazuri, dar cu eficienţă variabilă – de la protecţie maximă la inhibiţie redusă.

În AB care nu evoluează ca formă unică de efort, controlul de fond al inflamaţiei bronşice modifică foarte mult pragul de declanşare al crizelor de efort, acesta fiind cu atât mai scăzut cu cât AB este mai sever.

2. **Astmul indus de aspirină.** La începutul secolului 20 (1920) s-a recunoscut că aspirina ar putea să precipite astmul la persoane susceptibile. Ulterior, reacţia a fost semnalată şi cu alte medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).

Astmul indus de aspirină se întâlneşte la 2-4% din toţi astmaticii, deşi centrele hiperspecializate semnalează incidenţă mult mai mare. Este foarte rar la copii şi tipic se întâlneşte la adulţi, de vârstă medie, nonatopici. Astmul aspirinic realizează un sindrom devenit clasic: astm, polipoză nazală şi idiosincrazie la aspirină (triada Vidal-Fernand-Samter).

Aspectul clinic al astmului indus de aspirină are câteva caracteristici. Majoritatea pacienţilor au primele simptome la vârsta adultă (30-40 ani). Iniţial pacienţii au rinită vasomotorie – adesea severă – care după perioade de

luni evoluează spre congestie nazală cronică şi formarea de polipi nazali şi sinuzită polipoasă. Astmul şi intoleranţa la aspirină se dezvoltă în stadiile subsecvente ale bolii. Accesele de astm se declanşează la 30 min - 2 ore de la ingestia de aspirină/AINS şi uneori sunt severe. Acestea se pot asocia cu alte simptome (rinoree, congestie conjunctivală, urticarie, angioedem).

Manifestările astmatice şi asociate nu sunt dependente numai de aspirină şi alte AINS, dar accesele severe de bronhoconstricţie produse ca urmare a administrării acestor medicamente reprezintă un criteriu sigur de recunoaştere a „AB la aspirină". Intensitatea şi frecvenţa reacţiilor produse de agenţii inflamatori, depind de potenţa anticiclooxigenază a medicamentului, de doză şi de gradul de sensibilitate a pacientului. În timp, astmul devine cronic, are o evoluţie severă şi tendinţă la cronicizare.

Diagnosticul astmului la aspirină se face pe baza datelor de istoric, pe asociaţia astm + polipoză ± manifestări anafilactice după ingestia de aspirină (urticarie, angioedem), şi pe teste de provocare (orală). Scăderea VEMS cu peste 20% faţă de valorile bazale, după administrarea de aspirină (la 10-20 minute) este considerată ca un test pozitiv. Unii autori consideră reacţia pozitivă, dacă se produce o scădere de cel puţin 15% a VEMS sau PEF, însoţită de simptome de obstrucţie bronşică şi de iritaţie nazală şi oculară.

Mecanismele AB indus de aspirină nu sunt complet precizate. Nu există probe în favoarea unei sensibilizări specifice de tip I. Efectul AINS este de grup (sunt substanţe cu structură chimică heterogenă) şi presupune o acţiune comună asupra ciclooxigenazei. S-a sugerat că bolnavii cu această formă de AB au o acţiune exagerată a leucotrienelor, condiţionată eventual genetic. În acest sens s-a identificat o eliminare urinară crescută de cisteinleucotriene, chiar în absenţa expunerii la aspirină, dar amplificată după administrarea acesteia. Recent s-a identificat o sinteză crescută de LTC4 atribuită unei mutaţii pe gena codantă pentru LTC4.

Tratamentul „AB indus de aspirină" este în curs de reevaluare, prin folosirea de medicamente active pe metabolismul LT. În studii experimentale pretratamentul cu antagonişti de receptori de LT a prevenit răspunsul bronhoconstrictor la aspirină, iar tratamentul de fond a ameliorat funcţia respiratorie. Zileutonul este dovedit a avea efecte profilactice. Rezultatele terapeutice cu CS sunt în general slabe.

Odată dezvoltată intoleranţa la aspirină şi AINS, ea rămâne prezentă pentru toată viaţa. Aceasta impune la pacienţii cu astm indus de aspirină evitarea aspirinei şi a tuturor medicamentelor care inhibă clicloocigenaza. De excepţie, se poate încerca o desensibilizare specifică, dar numai sub conducerea unui specialist.

3. **Astmul în sindromul Churg-Strauss.** Astmul bronşic este o componentă esenţială a vasculitei alergice şi granulomatoase (sindrom Churg şi Strauss), vasculită mult timp confundată cu panarterita nodoasă. Criteriile actuale pentru diagnosticul de sindrom Churg-Strauss cuprind, pe lângă elementele histologice, astmul, eozinofilia sanguină peste 1500/mm^3 şi vasculita sistemică fără afectare renală semnificativă.

Accesele astmatice preced adesea, cu luni sau ani, apariţia semnelor de vasculită. Este în general un astm sever, adesea febril, cu eozinofilie sanguină foarte crescută şi răspuns slab la tratamentul bronhodilatator. Astmul se asociază adesea cu modificări radiologice pulmonare infiltrative, nesistematizate, adesea multiple, însoţite sau nu de revărsate pleurale minime (lichidul pleural are frecvent eozinofile). IgE serice sunt adesea mult crescute (> 250 U).

În evoluţia bolii apar semne de vasculită sistemică: cutanate (purpură palpabilă, eventual evoluând spre microulceraţii, erupţie maculopapuloasă), cardiace (tahicardie excesivă, afectare miocardică cu eventuală insuficienţă cardiacă), neurologice (polineuropatie periferică), sau semne generale (febră, slăbire, afectare semnificativă a stării generale).

La apariţia vasculitei sistemice, astmul adesea se ameliorează spectaculos, pentru a reapărea atunci când vasculita este controlată.

Tratamentul astmului din sindromul Churg-Strauss se face cu rezultate foarte bune şi rapide, cu corticosteroizi asociaţi sau nu cu ciclofosfamidă. Tratamentele prea scurte pot să controleze AB, dar nu manifestările generale ale vasculitei.

4. **Aspergiloza bronhopulmonară alergică**. Fungii din genul *Aspergillus* – în special *A. fumigatus* – sunt implicaţi în producerea unor afecţiuni pulmonare, printre care şi astm. Aceştia sunt microorganisme oportunistice, care prin intermediul sporilor inhalaţi şi în raport cu capacitatea de apărare şi de răspuns a gazdei, pot provoca la nivel pulmonar: 1) accese de astm; 2) aspergiloză bronhopulmonară alergică; 3) alveolită alergică tipică; 4) aspergilom.

Astmul apare în special la *persoane atopice*, în condiţiile inhalării unei mari cantităţi de spori sau antigeni derivaţi din spori şi hife. În aceleaşi condiţii, unele persoane astmatice pot dezvolta o reacţie specială de hipersensibilizare – aspergiloza bronhopulmonară alergică (ABPA) – iar indivizii fără astm o alveolită alergică tipică.

Aspergiloza bronhopulmonară alergică este produsă printr-o *reacţie alergică bifazică – precoce şi tardivă* – la *A. fumigatus* şi rareori la *A. flavus, A. niger* sau *A. nidulans*. Ea se întâlneşte de regulă la persoane astmatice sau cu astm cronic, sau la cei cu fibroză chistică. Rareori însă, ABPA se diagnostichează la persoane fără istoric de astm, dar care se dovedesc a fi atopice, la testele cutanate. Există, în fapt, un spectru larg de răspuns la antigenul aspergilar, de la simpla sensibilizare cutanată la persoane atopice, la sensibilizare cu simptome astmatice, la astm cu episoade ocazionale de ABPA, până la aspergiloză persistentă cu afectare pulmonară progresivă cronică.

ABPA se prezintă *tipic* ca un *astm sever*, febril cu eozinofilie accentuată şi leziuni infiltrative pulmonare. Accesele de astm, survenind în special toamna şi iarna, sunt severe, febrile, recurente şi se însoţesc de expectoraţie caracteristică, vâscoasă şi cu dopuri. Sputa este tipică, conţine cilindri bronşici şi dopuri mucoase, stigmate de astm (eozinofile, celule epiteliale descuamate) şi micelii de *Aspergillus*.

Examenul clinic pulmonar, în afara modificărilor de astm, nu este evocator, dar *examenul radiologic* toracic descoperă leziuni pulmonare infiltra-

tive, nesegmentare, cu evoluţie tranzitorie. Uneori modificările pulmonare sunt segmentare, sugerând blocarea bronhiilor prin dopuri mucoase şi atelectazie consecutivă. Episoadele recurente de AB se asociază cu leziuni infiltrative, similare, uneori cu aceeaşi localizare sau cu localizări diferite.

Examenul hematologic tipic arată o eozinofilie periferică de minimum 500 elemente/mm^3, dar sunt posibile şi valori peste 1000 elemente/mm^3.

Testele de sensibilitate cutanată pot ajuta substanţial diagnosticul. Un test de scarificare cu antigen aspergilar produce o reacţie imediată de tip I, mediată prin IgE şi blocată de antihistaminice, dar nu de cortisteroizi; un test intradermic produce mai tardiv, la 6-8 ore, o reacţie de tip Arthus, mediată prin anticorpi IgG şi complement şi blocată de corticosteroizi.

La fel, un *test de provocare bronşică* cu antigen produce un răspuns bifazic: unul imediat, de tip astmatic, blocat de izoprenalină şi cromoglicat şi altul tardiv la 2-6 ore, cu acces de astm, variabil febră şi infiltrate pulmonare, blocat de corticosteroizi.

Explorarea biologică, adesea necesară pentru diagnostic, pune în evidenţă valori crescute de IgE totale (> 2000 UI/l), IgE specifice şi precipitine (IgG) faţă de *Aspergillus*, pozitive.

Evoluţia ABPA este variabilă. Multe episoade de astm şi infiltrate se rezolvă rapid, fără sechele pulmonare, după administrarea de corticosteroizi. Astfel de bolnavi urmează să fie trataţi ca astmaticii obişnuiţi, cu bronhodilatatoare şi eventual corticosteroizi inhalatori. Evoluţia ABPA poate fi prelungită, cu apariţia de modificări pulmonare cronice, de tipul bronşiectaziilor proximale şi fibrozei apicale progresive, aspecte relativ caracteristice. Se consideră că astfel de leziuni sunt rezultatul unei reacţii tardive – faţă de antigenul fungic – şi a inflamaţiei produsă de această reacţie.

Tratamentul ABPA se face pentru perioadele acute cu bronhodilatatoare şi corticosteroizi inhalatori, dar pentru forma cu infiltrate pulmonare recurente este necesară administrarea de corticosteroizi pe cale orală şi durată prelungită. În astfel de situaţii corticosteroizii inhalatori nu sunt eficace, nu pătrund în concentraţii suficiente la nivelul leziunilor pulmonare. Adesea, astmul complicat cu ABPA îmbracă aspect de AB corticodependent. Dacă ABPA nu se remite, uneori este necesară adăugarea la corticoterapie a medicaţiei antimicotice (ketaconazole sau chiar amfotericină B).

DIAGNOSTICUL ASTMULUI BRONŞIC

Diagnosticul de AB parcurge, de obicei, trei etape: a) etapa de diagnostic pozitiv; 2) etapa de diagnostic etiologic; 3) stabilirea severităţii bolii în funcţie de criterii definite.

Diagnosticul pozitiv al AB se face pe baza unei triade:

– istoric sau prezenţa de simptome episodice de obstrucţie bronşică (de ex. dispnee paroxistică însoţită de wheezing, constricţie toracică sau tuse), manifestate, de elecţie, în a doua parte a nopţii sau matinal. Absenţa simptomelor în timpul examinării nu exclude diagnosticul de AB. Pot creşte pro-

babilitatea de astm prezenţa rinitei sau dermatitei atopice sau istoricul familial de astm sau alergie;

– obstrucţie bronşică, cel puţin parţial reversibilă, dovedită clinic şi obiectivată spirometric. În cazul în care prin probe funcţionale respiratorii se decelează obstrucţie bronşică este necesar să se cerceteze cele două caractere specifice ale acesteia: reversibilitatea obstrucţiei (prin teste farmacologice de bronhodilataţie, folosind un beta agonist sau, mai rar, un test la corticosteroizi) şi variabilitatea obstrucţiei (de regulă prin măsurarea PEF). O ameliorare cu peste 20% a parametrilor de obstrucţie după bronhodilatator şi/sau o variabilitate a PEF de peste 15% sunt specifice pentru AB. Gradul de reversibilitate indică de asemenea beneficiul, foarte probabil, al terapiei;

– excluderea altor diagnostice alternative (vezi „Diagnosticul diferenţial").

Diagnosticul etiologic, relativ dificil, are ca obiectiv principal investigarea sensibilizării atopice. În funcţie de rezultatele acesteia, se poate afirma diagnosticul de AB extrinsec (mediat imun) sau de AB intrinsec. Simpla evidenţiere a sensibilizării atopice nu este decisivă pentru diagnostic, întrucât acest fenomen are o mare prevalenţă în populaţie. Sensibilizarea atopică se diagnostichează pe baza testelor cutanate de tip imediat sau prin evidenţierea IgE specifice în ser. Ponderea diagnostică a acesteia devine importantă, atunci când factorii declanşatori ai episoadelor astmatice sunt specific conturaţi.

Diagnosticul etiologic de certitudine al AB se poate face prin teste de provocare bronşică specifică (mai rar folosite).

Aprecierea severităţii astmului reprezintă o etapă obligatorie de diagnostic. La consensul de la Bathesda s-a propus pentru prima dată o stratificare a severităţii AB bazată pe date clinice (frecvenţa crizelor) şi funcţionale (variabilitatea PEF, gradul de reducere a VEMS faţă de valorile prezise) (tabelul VI). Pe aceste date AB a fost clasificat în astm uşor, moderat şi sever.

Expert Panel II a făcut o nouă clasificare a severităţii astmului în: astm intermitent uşor, persistent uşor, persistent moderat şi persistent sever (tabelul VII).

Criteriile folosite sunt frecvenţa simptomelor (zilnic, săptămânal), simptome nocturne şi funcţia pulmonară (folosind valorile PEF şi variabilitatea sa).

Aprecierea severităţii astmului indiferent de clasificarea adoptată este extrem de utilă, întrucât tratamentul de fond al AB se stabileşte în funcţie de clasa de severitate.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Diagnosticul AB poate fi relativ uşor sau, mai rar, extrem de complicat. Dacă bolnavul este examinat în timpul unui acces de astm, examenul fizic pulmonar, răspunsul la bronhodilatatoare, istoricul cu accese repetate –

TABELUL VI

Criterii pentru definirea severității astmului*

Astm ușor
- Accese de astm rare, 1-2 pe săptămână
- Astm nocturn, foarte rar, 1-2 pe lună
- Pacient asimptomatic între accese
- VEMS > 80%
- PEFR < 20%

Astm moderat
- Exacerbări ale astmului > 1-2 pe săptămână
- Exacerbările pot afecta activitatea și somnul
- Astm nocturn > 2 accese/lună
- Simptome cronice, necesitând beta$_2$-agoniști aproape zilnic
- VEMS 60-80%
- PEFR 20-30%

Astm sever
- Exacerbări frecvente
- Simptome respiratorii continui
- Manifestări astmatice nocturne frecvente
- Activitatea fizică limitată prin astm
- VEMS < 60%
- PEFR > 30%

* Criteriile pentru definirea severității astmului sunt folosite pentru tratamentul „în trepte" al bolii.

PEFR = variabilitatea nictemerală a PEF

TABELUL VII

Clasificarea severității astmului conform Expert Panel II

Tip astm	*Simptome*	*Simpt. nocturne*	*Funcție pulmonară*
Intermitent ușor	- Accese scurte < 2/săpt. - exacerbări scurte - perioadă intercritică asimptomatică	> 2/lună	- PEF > 80% - variabilitate PEF < 20%
Persistent ușor	- accese > 2/săpt., < 1/zi - exacerbările pot afecta activitatea	> 2/lună	- PEF > 80% - variabilitate PEF 20-30%
Persistent moderat	- accese zilnice, - utilizarea zilnică de beta-mimetice - exacerbări < 2/săpt. (pot dura zile)	> 1/săpt.	- PEF > 60% < 80% - variabilitate PEF > 30%
Persistent sever	- Simptome continue - Limitarea activității - Exacerbări frecvente	Frecvente	- PEF < 60% - variabilitate PEF > 30%

spațiate de intervale libere de simptome respiratorii – stabilesc ușor diagnosticul de astm. În afara acceselor de astm și a unor date de istoric necon-

cludente, medicul trebuie să apeleze la teste de măsurare a HRB nespecifice şi foarte rar la teste de provocare inhalatorii. Explorările alergologice pot fi de asemenea utile.

Diferenţierea astmului de alte boli, care au printre manifestări dispneea şi wheezingul, poate fi dificilă. Lista afecţiunilor care se pot însoţi de wheezing, şi deci confunda cu astmul se găseşte în tabelul VIII. Pe drept cuvânt s-a spus că „nu orice astm este şi astm bronşic".

TABELUL VIII

Afecţiuni care intră în diagnosticul diferenţial al astmului

Insuficienţa ventriculară stângă (în special astmul cardiac)
Bronşita cronică (bronşită astmatiformă)
Fibroza chistică (în special la copii)
Corpi străini bronşici
Obstrucţia de căi respiratorii superioare (compresie extrinsecă, obstrucţie intrinsecă etc.)
Tromboembolism pulmonar
Vasculite sistemice
Sindromul carcinoid
Sindromul de hiperventilaţie
Bronşiolita acută (infecţioasă, chimică), în special la copii

Astmul bronşic trebuie diferenţiat în special la persoane vârstnice de *astmul cardiac şi boala obstructivă pulmonară.* În insuficienţa ventriculară stângă (IVS), dispneea cu aspect astmatiform se însoţeşte de semne asociate cardiace, care lipsesc în astm: tahicardie sau tahiaritmie, galop ventricular, eventual cardiomegalie, istoric de dispnee recentă – progresivă, sufluri cardiace etc. Bronhospasmul la cardiaci se întâlneşte mai frecvent în IVS la bolnavii cu boală ischemică (infarct miocardic acut, infarct sechelar) sau la mitrali.

Astmul bronşic se confundă adesea cu *bronşita cronică* mai ales când astmul este cronic (însoţit sau nu de dispnee continuă). Diferenţierea se face în primul rând pe istoric: la bolnavul astmatic, istoricul relevă accese de dispnee şi wheezing, separate de perioade de linişte, pe când la bolnavul bronşitic, elementul dominant îl reprezintă tusea şi expectoraţia cronică, accesele astmatice survenind ulterior, de obicei după câţiva ani de evoluţie. În stadiile avansate, separarea este foarte dificilă; de oarecare folos pot fi datele de istoric, funcţionale (de tip B, reversibilitate a obstrucţiei bronşice) şi eventual răspunsul la tratament (tabelul IX).

La adulţi sau vârstnici, astmul trebuie de asemenea diferenţiat de *obstrucţia de căi aeriene superioare* (tumoră laringiană, tumoră traheală, compresie sau invazie traheobronşică prin neoplasm bronşic cu extensie mediastinală, limfoame maligne etc.). În aceste situaţii dispneea este predominent inspiratorie, se poate însoţi de stridor şi cornaj, răguşeală şi eventual de alte semne de compresie mediastinală. Examenul radiologic pulmonar poate fi util pentru diagnostic, dar în tumorile laringiene, de trahee sau de bronşie proximală, el poate fi normal.

TABELUL IX

Diferenţierea dintre AB şi BPOC

Criterii	*Astm bronşic*	*BPOC*
Debut	– Brusc – Accese dispnee parox.	– Progresiv – Tuse ± expectoraţie
Clinic	– Accese dispnee parox. (pred. expiratorie) cedează la beta-mimetice	– Tuse şi expectoraţie variabilă – Dispnee progresivă, în ani, spre permanentă
Etiologie	– Frecvent atopie	– Fumatul – Factori profesionali
Sputa	– Seromucoasă, perlată	– Mucoasă purulentă cvasipermanentă
Rx. toracic	– Hiperinflaţie în criză	– Aspect variabil: normal, hiperinflaţie, desen bazal accentuat
ECG	– Tahicardie sinusală în acces – De obicei normal	– Semne variabile de CP cr., sau modificări prin hiperinflaţie pulmonară
Biologie	– Adesea IgE crescute, eozinofilie	– Sindrom inflamator variabil ± poliglobulie
Tratament	– Eficienţă în criză a beta$_2$-mimeticelor – Eficienţa remarcabilă a CS inhalator – Uneori necesar CS sistemic – Antibiotice rar necesare	– Eficienţa beta$_2$-mimeticelor discutabilă – Eficienţa discutabilă – Eficienţi în exacerbări – Necesare în exacerbări

Uneori wheezingul şi eventual ralurile expiratorii pot fi localizate la un hemitorace: în aceste situaţii trebuie căutate alte cauze de *obstrucţie bronşică proximală* (corp străin, compresie bronşică localizată etc.).

În rare cazuri la adulţi, *tromboembolismul pulmonar, tumorile carcinoide* sau *vasculitele sistemice* se pot însoţi de accese de dispnee astmatiformă, dar evaluarea completă a bolnavului permite identificarea diagnosticului adevărat.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

AB este o afecţiune care tinde să devină cronică şi să aibă o evoluţie imprevizibilă.

Vindecarea este rară; ea este posibilă în astmul infantil – cu dispariţia acceselor la pubertate sau adolescenţă, în astmul recent instalat după o infecţie virală sau în astmul alergic sau profesional, în care factorul de sensibilizare a fost precis identificat şi complet îndepărtat.

Frecvent, mai ales în condiţiile unei terapii corecte, astmul rămâne ca un *astm cu accese intermitente*, provocate de expunere la aer rece, infecţii virale, efort etc.; în perioadele dintre accese pacientul rămâne aparent normal. Adesea însă, astmul cu accese sporadice tinde să devină un astm cronic, cu accese prelungite sau mai ales repetate, cu perioade intercritice libere scurte sau numai cu tuse, şi cu răspuns incomplet la medicaţia bronhodilatatoare şi antiinflamatoare. Factorii de agravare ai astmului în această etapă pot fi foarte diverşi şi nu mai pot fi controlaţi.

Starea de rău astmatic sau *astmul acut grav* poate apărea drept complicaţie atât în astmul cronic, cât şi în astmul cu accese intermitente. Complicaţia poate fi precedată de o scurtă perioadă de astm instabil, cu HRB nespecifică foarte accentuată şi cu variaţii mari nictemerale ale ascesteia, în raport cu ritmul circadian al tonusului vagosimpatic. Astmul acut grav poate evolua fatal, prin insuficienţă respiratorie sau tahiaritmii ventriculare, agravate de factorii iatrogeni (tabelul X).

TABELUL X

Factori de risc pentru deces în AB (după Expert Panel Report II, 1997)

Comorbiditate (boală cardiovasculară, BPOC)
Folosirea curentă sau renunţarea recentă la CS sistemic
Percepţia necorespunzătoare a obstrucţiei bronşice şi a severităţii sale
Istoric de exacerbare acută, severă
Spitalizare sau îngrijire de urgenţă pentru AB în ultima lună
Folosirea de droguri ilicite
Status socio-economic scăzut şi rezidenţă urbană
Internare anterioară într-o unitate de terapie intensivă pentru astm
Intubaţie anterioară pentru astm
Sensibilizare la Alternaria
Probleme psihiatrice serioase sau psihosociale
Trei sau mai multe îngrijiri de urgenţă pentru astm în ultimul an
Folosirea de minim 3 dispozitive/lună de beta$_2$-agonişti inhalatori, de scurtă durată

Evoluţia astmului cronic este în bună parte corelată cu folosirea îndelungată şi adesea abuzivă a corticosteroizilor. Supragreutatea, diabetul steroid, osteoporoza în special vertebrală, aspectul cushingoid, întârzierea în creşterea la copil, corticodependenţa sunt principalele complicaţii ale astmului cronic.

Alte complicaţii ale AB sunt relativ rare. Astfel, pe fondul unui astm vechi poate apărea o *aspergiloză bronhopulmonară alergică*. În perioadele de agravare a astmului se pot găsi leziuni infiltrative pulmonare sau leziuni atelectatice secundare.

Pneumotoraxul spontan – după accese de tuse – sau pneumomediastinul sunt de asemenea complicaţii posibile, grave ca evoluţie, adesea tardiv diagnosticate sub eticheta de stare de rău astmatic.

La bolnavii cu astm cronic, la care s-a dezvoltat un astm intricat cu bronşită cronică sau astm „infectat" se poate instala o disfuncţie ventilatorie severă, cu evoluţie spre *insuficienţă respiratorie* sau/şi spre *hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar.*

TRATAMENT

Tratamentul AB reprezintă una din cele mai dificile probleme terapeutice pentru internist sau pneumolog din cauza extremei diversităţi a condiţiilor etiologice, patogenice, clinice şi evolutive sub care se poate prezenta bolnavul astmatic. Dificultăţile sunt legate în primul rând de caracterul cronic

al bolii cu exacerbări acute, adesea produse de factori necontrolabili, precum şi de imposibilitatea decelării unui factor etiologic, a cărei identificare ar permite controlul bolii. În aceste condiţii tratamentul se bazează pe intervenţia asupra mecanismelor patogenice, în măsura în care ele sunt cunoscute şi interpretate. Atât timp cât astmul a fost considerat ca o afecţiune în care bronhoconstricţia reprezintă elementul esenţial al obstrucţiei bronşice, interesul major s-a concentrat pe terapia bronhodilatatoare. În prezent este evident că AB este o boală inflamatorie particulară, în care edemul, bronhoconstricţia, hipersecreţia de mucus şi mai ales infiltratul celular inflamator contribuie variabil la obstrucţia bronşică. Drept urmare, terapia patogenică în AB este în esenţă antiinflamatoare.

Obiectivele terapiei în astm sunt astfel multiple: 1) controlul manifestărilor acute; 2) prevenirea exacerbărilor şi prevenirea dezvoltării unei obstrucţii aeriene, ireversibile; 3) menţinerea funcţiei pulmonare cât mai aproape de nivelul normal şi a unui grad optim de activitate profesională şi socială. Pentru realizarea acestor obiective, terapia astmului include câteva componente esenţiale, care se regăsesc, diferenţiat, în orice schemă de tratament: I. educaţia pacientului; II. controlul mediului şi al triggerilor acceselor astmatice; III. tratamentul farmacologic; IV. imunoterapia.

I. INFORMAREA ŞI EDUCAŢIA BOLNAVULUI

Educaţia bolnavului astmatic este de cea mai mare importanţă pentru îngrijirea pacientului. Informarea şi educaţia bolnavului este un proces continuu şi individualizat, care trebuie să ţină seama de multipli parametri: vârsta pacientului (probleme deosebite la copil şi vârstnic), gradul său de înţelegere şi de cultură, severitatea bolii, complexitatea măsurilor de tratament şi urmărire etc. În orice împrejurări, bolnavul astmatic trebuie educat pentru a deveni un partener esenţial în procesul terapeutic, adesea prelungit pe mai mulţi ani sau zeci de ani. Dintre elementele importante despre care bolnavul astmatic trebuie să aibă *informaţii* cât mai *complete* şi pe care să le folosească în îngrijirea sa, se numără:

– caracterul cronic al bolii, care poate fi stăpânită printr-o terapie corectă şi controlată;

– observarea condiţiilor individuale de exacerbare a bolii (triggeri profesionali, domestici, psihoemoţionali, infecţii etc.);

– semnele clinice de exacerbare şi de gravitate deosebită (accese astmatice nocturne repetate, accese mai lungi, eficienţa drogurilor mai mică etc.);

– folosirea, la domiciliu, a unor aparate simple de măsurare a PEF şi a variabilităţii circardiene a acestuia, ca parametri simpli şi obiectivi de agravare a bolii;

– obiectivele imediate ale tratamentului (încetarea rapidă a accesului) şi obiectivele pe termen lung, care impun un tratament de fond, antiastmatic;

– cunoaşterea tipurilor de medicaţie, cum şi când trebuie folosită, doze şi modalităţi de administrare, tipuri de medicamente interzise sau limitate (beta-blocante, aspirină, AINS, sedative etc.);

– situaţiile – clinice şi de explorare standard (PEF) – care indică agravarea astmului, impunând solicitarea ajutorului medical.

II. CONTROLUL MEDIULUI

– *Controlul mediului şi triggerilor acceselor astmatice* constituie o etapă esenţială în tratamentul astmului. Acestea fie induc inflamaţia căilor aeriene, fie precipită obstrucţia bronşică prin mecanisme directe sau indirecte.

Realizarea măsurilor legate de controlul mediului înconjurător constituie o operaţie grea, care necesită adesea observaţie prelungită, experimentări şi eşecuri. În cazurile de reuşite însă, aceste măsuri pot conduce la reducerea marcată a simptomelor, iar pe termen lung la descreşterea inflamaţiei şi HRB, sau chiar la vindecarea astmului.

Într-o primă etapă, trebuie căutaţi *agenţii sensibilizanţi din mediu*, în special alergenii. La persoanele atopice cu AB, alergenii din mediu sunt cauza majoră a HRB şi apariţia simptomelor este strâns corelată cu alergenii ambientali. Aceştia pot fi găsiţi în locuinţă (praf de casă, alergeni de animale domestice etc.), la locul de muncă (numeroşi alergeni din mediul profesional), în microclimatul regional (polenuri) sau în alte situaţii. Identificarea alergenilor sensibilizanţi – prin mijloace specifice (prick test, dozări de IgE specifice, teste de provocare) – şi mai ales evicţia lor pot duce la controlul rapid al bolii sau la vindecarea sa.

Triggerii bronhospastici (sau cei care produc manifestările astmatice) adesea acţionează conjugat cu cei care induc astmul. Aerul rece, efortul fizic, stresul psihoemoţional, expunerea la iritanţi nespecifici inhalaţi, fumul de tutun sunt triggerii bronhospastici cei mai comuni. Ori de câte ori este posibil, ei trebuie eliminaţi sau în prezenţa lor, amplificată medicaţia bronhodilatatoare şi antiinflamatoare.

Accesele astmatice pot fi adesea declanşate de anumite tipuri de *medicaţie sau de unele substanţe chimice*: beta-blocante (chiar selective), antiinflamatoare nesteroidiene, insecticide (inhibitori de colinesterază), aditivi alimentari (benzoat, metabisulfit, tartrazină), substanţe de contrast etc.; probarea implicării lor în astm este adesea dificil de făcut, dar la orice suspiciune aceste substanţe chimice trebuie eliminate.

III. TRATAMENTUL FARMACOLOGIC

Stabilirea unui plan terapeutic, din care tratamentul farmacologic ocupă un loc central, constituie un capitol vast şi cu numeroase necunoscute. Pentru terapia AB este necesar de a fi trecute în revistă: A. Medicaţia. B. Alegerea terapiei. Terapia în trepte. C. Tratamentul formelor speciale de AB.

A. MEDICAŢIA

Tratamentul farmacologic al AB comportă două tipuri de medicaţie:

a) *medicaţia de fond*, luată aproape zilnic, *à la longue* (timp prelungit), care are rolul să reducă frecvenţa exacerbărilor, să amelioreze funcţia pulmonară, să reducă HRB şi în final să amelioreze calitatea vieţii pacientului (medicaţia denumită „controllers“). Medicamentele antiinflamatorii, şi în special corticosteroizii inhalatori, reprezintă tipul de medicaţie care întrerupe dezvoltarea inflamaţiei căilor aeriene şi are o acţiune profilactică şi supresivă. Agenţii antialergici au şi ei un rol antiinflamator limitat.

b) *medicaţia folosită în criză* (accesul) *de AB*, în care agenţii bronhodilatatori au un efect major (medicaţia denumită „relievers“). În această grupă pe primul loc se situează beta$_2$-mimeticele, urmate de medicaţia anticholinergică şi de teofilină.

Tratamentul AB comportă *particularităţi în modul de administrare a medicaţiei*. Pe lângă căile per os şi parenterală (bolus, infuzie i.v.) medicamentele active sunt utilizate frecvent în forme inhalatorii. Acestea sunt fie de tip aerosoli umezi (prin nebulizare), fie de tip aerosoli presurizaţi (MDI = *metered – dose inhalers*), activate sau nu de respiraţie. Principala problemă a MDI o reprezintă efortul pacientului de coordonare a respiraţiei cu momentul descărcării substanţei active. O coordonare foarte bună permite pătrunderea substanţei active în căile aeriene distale şi un efect farmacodinamic optim. Dezavantajul administrării substanţei active, pe cale inhalatorie, poate fi mult redus prin folosirea unui „spacer“, o cameră de volum, în care particulele de substanţă activă sunt menţinute în suspensie aprox. 3-5 sec., timp în care pacientul poate inhala relaxat medicamentul. Eficienţa acestui sistem de administrare a medicaţiei este semnificativă.

O alternativă la MDI o reprezintă agenţii inhalatori sub forma de pulbere uscată. Aceştia au avantajul de a fi satisfăcători din punct de vedere ecologic (nu conţin clorofluorocarbon) şi de a fi inhalaţi cu mai multă uşurinţă, dar în schimb, pot induce tuse iritativă.

Prin administrarea medicamentelor pe cale inhalatorie se obţin, de regulă, efecte rapide – prin mecanisme predominant locale – evitându-se parţial efectele adverse sistemice.

Nu toate substanţele active folosite în AB pot fi administrate inhalator (ex. teofilinele) şi nici nu se pretează la prepararea unor forme inhalatorii.

A. **Medicaţia bronhodilatatoare** este cea mai folosită şi cea mai veche medicaţie a astmului. În prezent în terapia astmului se regăsesc 3 tipuri de bronhodilatatoare, cu mecanisme de acţiune diferite.

1. **Medicamentele agoniste beta-adrenergice** reprezintă prima linie de tratament şi cea mai eficace în accesul astmatic. În clinică se pot folosi 3 grupe de agonişti beta-adrenergici: a) cu durată scurtă de acţiune (în medie 2 ore): Izoproterenolul, epinefrina; b) cu durată medie de acţiune (4-6 ore): salbutamol, terbutalină (Bricanyl), fenoterol (Berotec), metoproterenol, albu-

terol şi pirbuterol; c) cu durată lungă de acţiune (medie 12 ore): salmeterol, formoterol. Din cele 3 grupe în mod curent se folosesc agoniştii beta$_2$-adrenergici, cu durată medie de acţiune.

Mecanismul de acţiune. Efectul antiastmatic al beta$_2$-agoniştilor este rezultatul unor variate acţiuni, care tind să scadă rapid obstrucţia bronşică:

- relaxarea fibrelor bronşice şi încetarea bronhospasmului;
- modularea (inhibarea) eliberării de mediatori din mastocite şi bazofile;
- inhibarea eliberării de acetilcholină din nervii cholinergici;
- creşterea *clearance*-ului mucociliar.
- descreşterea permeabilităţii vasculare şi astfel a edemului parietal.

Principala acţiune este legată de activarea beta$_2$ receptorilor de pe fibrele netede musculare bronşice şi de pe mastocite, deşi beta$_2$-receptorii se găsesc şi pe epiteliul căilor aeriene, în peretele alveolar şi pe glandele submucoase. Activarea receptorilor beta$_2$-adrenergici duce la activarea adenilat ciclazei şi creşterea concentraţiei intracelulare de cAMP. Aceasta, la rândul său, activează proteinkinaza A, care inhibă fosforilarea miozinei şi scade concentraţia intracelulară de Ca^{2+} inducând astfel relaxare. Relaxarea musculaturii căilor aeriene se produce indiferent de spasmogenul implicat.

Beta$_2$-agoniştii adrenergici cu durată scurtă de acţiune blochează răspunsul imediat la alergeni (efect bronhoprotectiv), dar nu au efect pe faza tardivă a răspunsului alergic şi pe HRB (nu au efect inhibitor pe macrofage, eozinofile şi alte celule inflamatorii) (tabelul XI). Beta$_2$-mimeticele cu durată lungă de acţiune – salmeterol şi formoterol – au acelaşi mecanism de acţiune şi aceleaşi efecte cu cele de scurtă durată. Ele inhibă faza precoce a reacţiei astmatice indusă de alergeni, dar şi răspunsul tardiv. Totuşi studii biopsice au arătat că inflamaţia bronşică nu se modifică în cursul tratamentului cu aceşti agenţi.

Folosirea clinică. Beta$_2$-mimeticele cu durată scurtă de acţiune, în forma inhalatorie, reprezintă medicaţia de primă linie în criza de AB. În cazul MDI concentraţia de substanţă activă pe puff este de 100-200 µg. În accesele uşoare şi medii se administrează, de regulă, 1-2 puff-uri. Efectul se instalează în câteva minute, este maxim la 30-60 minute şi se menţine 4-6 ore. Ele pot constitui singura medicaţie în AB cu accese sporadice. De asemenea sunt utilizate pentru profilaxia crizelor de AB induse de efort sau de diverşi alergeni.

Folosirea beta$_2$-mimeticelor numai pentru cuparea (întreruperea) acceselor astmatice, în diverse trepte de severitate a bolii este larg recomandată. Unii autori însă recomandă administrarea regulată de 1-2 puff-uri de 3-4 ori/zi, în treapta a II-a, III-a şi a IV-a de tratament, cel puţin pe o durată de 1-2 săptămâni (vezi „Terapia în trepte“).

Administrarea per os a beta$_2$-mimeticelor se face din ce în ce mai rar, din cauza acţiunii instalate mai lent, precum şi a efectelor adverse.

În criza severă de AB care nu răspunde la beta$_2$-mimetice cu durată scurtă de acţiune se poate recurge la administrare parenterală de epinefrină

sau izoprenalină. Epinefrina se administrează subcutan, la persoane tinere fără vreo problemă cardiovasculară, în doză uzuală de 0,3-0,5 ml din sol. 1‰.

Beta$_2$-mimeticele cu durată lungă de acţiune au fost recomandate iniţial în AB, atunci când terapia antinflamatorie nu controla accesele nocturne. La ora actuală sunt folosite atât pentru controlul acceselor nocturne, dar şi ca medicaţie asociată la pacienţii insuficient controlaţi cu doze mici-medii de corticosteroizi inhalatori. Acest tip de beta$_2$-mimetice nu sunt recomandate şi folosite în criza de AB, datorită instalării lente a efectului lor.

Efectele secundare ale agoniştilor beta-adrenergici, depind de doză şi calea de administrare. Ele sunt mai mari după administrare orală sau parenterală şi mai mici după inhalare. Tahicardie, palpitaţii, tremurături, nervozitate, hipokaliemie, uneori aritmii pot să survină la bolnavii care primesc medicamente pe cale inhalatorie, mai ales dacă dozele administrate sunt mari. La doze mari se pierde selectivitatea de acţiune a beta$_2$-mimeticelor. Abuzul de simpatomimetice a fost incriminat în creşterea mortalităţii în astm (înaintea aplicării tratamentului antiinflamator pe termen lung); dozele mari pot favoriza, la unii pacienţi, inducerea unei stări de rău astmatic şi agrava hipoxemia. În administrarea cronică de beta$_2$-mimetice se poate dezvolta tahifilaxie (reversibilă) şi toleranţă.

2. **Metilxantinele** au un efect bronhodilatator mai slab decât al agoniştilor beta-adrenergici, dar au fost utilizate mult timp ca prima linie terapeutică în accesul astmatic. Principalele metilxantine curent folosite sunt teofilina şi aminofilina, pe cale orală sau intravenoasă.

Mecanismul de acţiune este necunoscut, deşi teofilina este întrebuinţată ca antiastmatic de peste 50 ani. Dintre mecanismele prezumate a realiza bronhodilataţie sunt citate: a) inhibarea producerii de fosfodiesterază şi creşterea indirectă a cAMP intracelular; b) antagonizarea receptorilor de adenozină; c) inhibarea eliberării de Ca^{2+} intracelular şi stimularea eliberării de catecolamine. Se pare că o parte din mecanismele enunţate sunt efective numai la concentraţii plasmatice mari de teofilină şi care nu se realizează în terapia astmului.

Teofilina are o acţiune bronhodilatatoare medie; ea inhibă răspunsul imediat la alergen şi parţial şi răspunsul tardiv. Studii relativ recente au arătat că teofilina influenţează inflamaţia cronică şi are un efect modest asupra HRB.

Folosirea clinică. Administrarea de teofilină sau aminofilină este urmată de bronhodilataţie la 10-15 minute, după ce se realizează o concentraţie serică de 10-15 µg/ml. Dispneea astmaticului se ameliorează în principal prin efect bronhodilatator, dar mai pot contribui la efectele astmatice, mai ales când teofilina este administrată regulat şi profilactic: stimularea epurării mucociliare, ameliorarea contractilităţii diafragmului şi probabil a muşchilor respiratori (cu fenomene de oboseală în astmul sever), stimularea centrală a ventilaţiei.

Teofilina se foloseşte în administrare orală, în medie 10-13 mg/kg/zi, în special în astmul cronic, incomplet controlat cu beta$_2$-agonişti inhalaţi sau/şi corticosteroizi. Preparatele retard, din ce în ce mai folosite, în com-

primate de 300-400 mg, la 12 ore interval, sunt de preferat, producând efecte secundare mai mici. Administrarea teofilinei (în special în preparate retard) poate fi limitată numai seara la culcare, pentru prevenirea acceselor nocturne de astm sau a acceselor de la trezire, dimineaţa.

În accesele astmatice, ca şi în astmul acut sever, aminofilina se administrează intravenos, dacă terapia cu beta$_2$-agonişti nu a realizat controlul accesului de astm. Pentru a obţine un răspuns rapid, trebuie realizată şi menţinută concentraţia plasmatică eficace (10-15 µg/ml), care se poate obţine printr-o doză de încărcare de 5,6-6 mg/kg – perfuzată în 20-30 minute, urmată de o doză de întreţinere, în perfuzie, de 0,4-0,6 mg/kg/oră. La adulţii fumători, doza de întreţinere este la limita maximă, dar în caz de insuficienţă respiratorie, decompensare cardiacă sau hepatică, persoanele peste 70 ani, doza de întreţinere trebuie limitată la 0,2 mg/kg/oră. În cazul bolnavilor care primesc teofilină per oral, este prudent să se administreze numai doze de întreţinere în perfuzie sau numai 1/2 din doza de încărcare, urmată de doza de întreţinere.

Indiferent de calea de administrare, eficacitatea antiastmatică a teofilinei este corelată cu nivelele sale plasmatice, deşi efecte adverse pot să apară la doze uzuale când sunt prezente condiţii care modifică metabolismul teofilinei.

Dozele trebuie scăzute când *clearance*-ul teofilinei este diminuat (vârstă peste 70 ani, febră, insuficienţă respiratorie, insuficienţă cardiacă, boală hepatică, administrare de cimetidină, eritromicină) şi crescute, când *clearance*-ul său este amplificat (fumători, administrare de fenobarbital, rifampicină, fenitoin). Din cauza multiplilor factori individuali care pot afecta acţiunea terapeutică a teofilinei, este recomandată monitorizarea concentraţiei sale plasmatice cel puţin în câteva situaţii: în caz de administrare cronică, când apar reacţii adverse la doze uzuale; în caz că nu se obţin efectele aşteptate; în prezenţa condiţiilor cunoscute că afectează metabolismul teofilinei.

Manifestările supradozajului cu teofilină sunt multiple şi uneori periculoase. Greaţa şi vărsăturile apar precoce; ele pot fi urmate de cefalee, stimularea centrului respirator şi chiar convulsii. La bolnavii cu hipoxemie şi/sau trataţi cu beta$_2$-agonişti, apar mai frecvent aritmiii ventriculare ameninţătoare şi chiar moarte subită (în special în caz de administrare i.v. necontrolată).

Locul eufilinei în tratamentul astmului este pe cale de reevaluare. Ea poate fi folosită ca medicaţie complementară în accesul astmatic, în asociaţie cu beta$_2$-agonişti inhalatori; constituie o medicaţie de bază în astmul cronic şi este indispensabilă în starea de rău astmatic. În unele ţări, eufilina continuă să fie primul medicament al crizei de astm, înaintea substanţelor betamimetice.

3. **Medicamentele anticholinergice,** ca atropina sau stramonium, au fost folosite de peste 100 de ani în tratamentul astmului, dar efectele lor secundare şi eficienţa limitată au dus la abandonarea utilizării lor. Bromura de ipratropium, bromura de oxitropium, administrate pe cale inhalatorie, nu produc efecte sistemice şi sunt acceptate ca terapie, în unele forme de astm.

Mecanismul principal de acţiune constă în blocarea receptorilor muscarinici de la nivelul muşchilor netezi bronşici şi inhibarea tonusului vagal cholinergic, având drept urmare bronhodilataţia. Medicaţia anticholinergică blochează de asemenea reflexele bronhoconstrictoare produse prin iritanţi inhalaţi sau alte condiţii (fum, tutun, SO_2) care stimulează receptorii vagali iritanţi de la nivelul bronşiilor. Ea nu diminuă reacţia precoce sau tardivă la alergeni, nu inhibă eliberarea de mediatori din mastocite şi nu are efect pe mediatorii eliberaţi din componentele celulare ale inflamaţiei din astm.

În afara efectului bronhodilatator, anticolinergicele produc o reducere a secreţiei glandelor mucoase bronşice, care au stimulare cholinergică.

Folosirea clinică a bromurei de ipratropium este limitată, prin eficienţa mai mică decât a $beta_2$ agoniştilor şi prin începutul acţiunii care este mai lent (30-60 minute). Doza eficace inhalată în puff-uri este de 40 µg/de 4 ori pe zi (între 40-500 µg), dar durata relativ lungă a acţiunii (8-12 ore) compensează parţial efectul mai lent.

Indicaţiile folosirii medicaţiei anticolinergice în astm sunt limitate. De obicei se administrează în astmul cronic sever – în asociaţie cu altă medicaţie antiastmatică, în astmul asociat cu bronşită, în situaţiile care impun reducerea dozelor de corticosteroizi şi uneori în asociaţie cu $beta_2$-agonişti în caz de exacerbare a astmului. Există preparate, folosite în astmul grav, care asociază bromura de ipratropium şi salbutamol sau fenoterol. Folosirea bromurii de ipratropium sau alte preparate similare nu se însoţeşte de efecte secundare atropinice (gură uscată, retenţie de urină, tulburări de acomodare) datorită slabei absorbţii a medicamentului.

B. **Medicaţia antiinflamatoare** s-a impus ca un mijloc esenţial în tratamentul astmului, după recunoaşterea rolului central al inflamaţiei în patogeneza bolii.

Corticosteroizii (CS), cromoglicatul disodic (CGDS) şi nedocromilul sodic au efecte antiinflamatoare dovedite în astm, dar şi alte alternative terapeutice mai recent aplicate, par să acţioneze prin acelaşi mecanism. Medicaţia antiinflamatoare este folosită în principal pentru tratamentul de fond al astmului cronic, ca medicaţie profilactică pentru prevenirea exacerbărilor, precum şi în terapia astmului acut sever (stare de rău astmatic).

1. **Corticosteroizii** reprezintă cea mai eficace medicaţie antiinflamatoare în astm. Datorită posibilităţilor de administrare pe cale sistemică (per oral şi parenteral) şi mai ales pe cale inhalatorie, corticosteroizii îşi găsesc aplicare în aproape toate formele clinice de astm.

Mecanismul de acţiune al CS în astm este multiplu; ei acţionează pe diversele componente ale răspunsului inflamator în astm şi nu ca bronhodilatatori. Au fost propuse multiple mecanisme, de importanţă variată: a) prevenirea migrării şi activării celulelor inflamatorii implicate în reacţia astmatică; b) reducerea producerii de citokine; c) interferarea cu metabolismul acidului arahidonic şi sinteza de leucotriene şi prostaglandine; d) reducerea transsudării microvasculare produsă de mediatorii inflamaţiei; e) modularea activităţii (acţiune permisivă) beta-receptorilor.

CS nu inhibă eliberarea de mediatori din mastocite, aşa cum fac agoniştii beta-adrenergici, şi nu previn reacţia imediată la alergen. În schimb inhibă eliberarea de mediatori din macrofage şi eozinofile şi deci reacţia tardivă la alergeni, precum şi HRB. Reducerea HRB se face progresiv, în câteva luni, odată cu efectul antiinflamator deplin.

Mecanismul molecular al CS este corelat cu inducerea sintezei intracelulare de lipocortine, care inhibă producerea de fosfolipază şi astfel descreşte sinteza de leucotriene, prostaglandine şi PAF.

Folosirea clinică a CS în astm este în concordanţă cu efectele sale pe obstrucţia bronşică: efectele pozitive nu se pot obţine mai devreme de 6 ore (în medie 10-12 ore), astfel încât CS trebuie asociaţi altor tipuri de medicaţie antiastmatică în crizele acute, dar pot rămâne ca singura medicaţie în astmul cronic. Practica îndelungată în folosirea CS în AB a arătat că această medicaţie reduce simptomele, frecvenţa şi severitatea exacerbărilor, ameliorează calitatea vieţii şi funcţia pulmonară, diminuă remodelarea bronşică şi HRB nespecifică.

Terapia cu CS pe cale sistemică este rezervată, în special, stării de rău astmatic sau astmului sever care nu răspunde la bronhodilatatoare beta-adrenergice.

În starea de rău astmatic şi în crizele severe de astm, se poate recurge la *administrare intravenoasă.* Printre schemele recomandate menţionăm: hidrocortizon 2 mg/kg ca un bolus iniţial urmat de perfuzie de 0,5 kg/oră, pentru 24-36 ore; sau hidrocortizon 4 mg/kg i.v. ca doză de încărcare, urmată de administrare de 3 mg/kg la 6 ore, pentru următoarele 24-48 ore sau 15-20 mg metil prednisolon i.v. la 6 ore. Dozele mai mari nu au avantaje notabile, faţă de dozele convenţionale şi nu realizează reducerea manifestărilor astmatice mai rapid de 6 ore.

De îndată ce fenomenele obstructive severe se reduc, după 24-36 ore, se trece la administrarea de corticosteroizi per oral în doze de 40-60 mg prednison pe zi, în 2 prize (dimineaţa şi la prânz) sau într-o singură priză dimineaţa. „Terapia maximală" per orală nu trebuie să depăşească 5-7 zile.

Tratamentul cu *preparate orale* (prednison, prednisolon, metil prednisolon în doze echivalente) se întinde pe perioade relativ scurte de timp (2-3 săptămâni), dozele putându-se reduce la 1/2 la 5 zile. Schemele de tratament oral cu CS sunt extrem de variate, dar toate tind să administreze medicaţia, în dozele cele mai mici eficace, pentru perioadele cele mai scurte de timp posibil. Tratamentul oral trebuie înlocuit în scurt timp cu glucocorticoizi administraţi pe cale inhalatorie.

În general folosirea orală a CS este rezervată pentru perioade limitate de timp cazurilor cu astm acut grav, după tratamentul parenteral şi în astmul sever, până la reducerea simptomelor şi controlul astmului cu betaagonişti sau alte medicaţii antiastmatice. Uneori, în astmul cronic cu exacerbări acute repetate, sau în astmul corticodependent, este necesară o corticoterapie orală prelungită (de luni sau chiar ani); în aceste situaţii dozele zilnice de prednison nu trebuie să depăşească 10 mg/zi, eventual administrate în zile alternative. Dozele pot fi crescute pentru scurtă durată, la exacer-

bările astmului, după infecţii virale sau expunerea la agenţi iritanţi. Administrarea de CS per oral, pentru perioade prelungite, de luni sau ani, trebuie să reprezinte o situaţie de excepţie, având în vedere efectele tot atât de favorabile obţinute prin CS inhalatori, dar şi efectelor adverse sistemice, adesea serioase.

Efectele sistemice ale tratamentului prelungit cu CS, oral sau parenteral, includ: Cushing iatrogen, diabet steroid, HTA, osteoporoză, suprimarea axului hipotalamo-pituitar-adrenal, hemoragii digestive superioare, cataractă, obezitate, miopatii, tulburări psihice etc. Evaluarea riscului corticoterapiei sistemice prelungite, trebuie făcută pentru fiecare caz în parte.

Administrarea CS pe cale inhalatorie reprezintă un progres important în tratamentul astmului; ei practic tind să înlocuiască corticoterapia orală prelungită şi constituie o medicaţie indispensabilă în astmul cronic, cu accese frecvente. Avantajele lor ţin pe de o parte de efectul antiinflamator local – rezultat din modificări în structura de bază a moleculei glucocorticoide –, şi pe de altă parte de reducerea semnificativă a efectelor sistemice şi de supresie corticosuprarenală.

În prezent sunt în uz pentru folosire inhalatorie 5 preparate: beclomethason dipropionat, triamcinolon acetonid, flunisonide, budesonide şi fluticasone propionat. Toate au efect antiinflamator similar, deşi budesonidul pare a avea cea mai mare activitate topică.

Corticosteroizii inhalatori se administrează de 2 ori pe zi, sau în astmul instabil de 4 ori pe zi. Mai importantă este doza zilnică administrată în puff-uri; în prezent dispozitivele presurizate eliberează între 50 şi 250 µg/puff triamcinolon acetonid sau beclomethason, şi dozele zilnice sunt 400-500 µg, echivalente a 5-10 mg/prednison pe zi. În astmul grav sau în exacerbările astmatice se pot întrebuinţa până la 10 puffuri/zi (2 mg). Dozele mai mari nu realizează un control mai bun al simptomatologiei astmatice. Necesitatea de a depăşi doza zilnică de 2 000 µg presupune practic indicaţia, cel puţin temporară, de corticoterapie sistemică.

În cazul întrebuinţării prelungite sau cronice de CS inhalatori pot apărea efecte adverse locale: disfonie, candidoză orofaringiană, uneori tuse prin iritarea căilor respiratorii. Prevenirea candidozei orale se poate face printr-o igienă riguroasă a gurii, după inhalare. Doze de peste 1000 µg/zi de beclometazonă dipropionat sau budesonide se pot asocia cu efecte sistemice (subţierea tegumentelor, supresia suprarenalei, inhibarea metabolismului osos). La copii chiar o doză de 400 µg/zi de beclometazonă poate influenţa creşterea.

Utilizarea spacer-ului pentru corticoterapia inhalatorie reduce frecvenţa şi amploarea efectelor locale, dar şi a celor sistemice.

Există situaţii, incomplet explicate, *de răspuns inadecvat la CS*, deşi majoritatea astmaticilor răspund la CS administraţi pe cale sistemică în 3-7 zile. Răspunsul incomplet este corelat, mai frecvent cu doza insuficientă sau slaba aderenţă la medicaţie, cu expuneri excesive la alergeni sau iritanţi, cu inflamaţia bronşică excesivă sau cu remodelare bronşică importantă şi obstrucţie fixă. Uneori este prezentă o rezistenţă celulară rezultând dintr-o desensibilizare produsă de medicament sau o anomalie a receptorilor de CS, genetică sau urmând procesului inflamator (descreşterea densităţii receptorilor pen-

tru CS). Astfel de condiţii pot explica lipsa de control al astmului, printr-o terapie cu CS, apreciată drept corectă.

2. **Cromoglicatul disodic (CGDS)** este un antiinflamator nonsteroidian inhalator folosit în special în prevenirea acceselor astmatice şi uneori ca terapie precoce, de lungă durată.

Mecanismul său de acţiune este parţial cunoscut, CGDS inhibă eliberarea de mediatori din mastocite, ceea ce explică capacitatea sa de a bloca răspunsul imediat la alergen sau efort. El acţionează foarte probabil şi prin inhibarea reflexelor neurale cu punct de plecare bronşic, posibil pe fibrele senzoriale C implicate în bronhoconstricţia neurală. Cromoglicatul inhibă nu numai reacţia imediată alergică, dar şi pe cea tardivă, acţionând pe celulele inflamatorii implicate (macrofage, eozinofile, neutrofile). El previne bronhospasmul indus prin SO_2, aer rece, efort, hiperventilaţie isocapnică, iar după administrare prelungită scade HRB la persoane atopice şi non atopice.

Cromoglicatul se foloseşte cu pulbere inhalată, printr-un dispozitiv special, 20 mg de 2-4 ori pe zi. El nu este eficace în accesul astmatic, dar previne repetarea acceselor, în special la copii, dacă este administrat regulat; dovada eficienţei medicamentului se poate obţine după minimum 3 săptămâni de tratament. CGDS este de asemenea activ în prevenirea astmului de efort sau a celui indus prin factori iritanţi. În astmul cronic poate avea un efect preventiv limitat, reducând HRB nespecifică şi frecvenţa exacerbărilor şi permiţând reducerea dozelor de corticosteroizi sau chiar suprimarea lor. Unii autori recomandă folosirea CGDS în forme moderate de astm alergic, în asociaţie cu altă medicaţie antiastmatică. CGDS nu determină reacţii adverse semnificative, în afară de tuse, după inhalarea pulberii active.

3. **Nedocromil sodic** (Tilade) este un alt antiinflamator non steroidian, folosit ca tratament profilactic în astm. Este de 4-10 ori mai activ decât CGDS, în prevenirea unor forme de bronhoconstricţie acută, după expunerea la alergeni sau stimuli non imunologici de tip efort, SO_2, adenosină. Nedocromilul inhibă activarea unui mare număr de celule inflamatorii (neutrofile, eozinofile, macrofage, mastocite, plachete) şi previne răspunsul bronhoconstrictor imediat şi tardiv la inhalarea de alergeni. La fel ca CGDS, reduce, după administrare prelungită, HRB (tabelul XI).

TABELUL XI

Efectele medicaţiei antiastmatice pe procesele patogenice fundamentale din AB

	Medicament			
Acţiunea	*Nedocromil*	*Cromoglicat*	*CS inhalator*	*Beta$_2$-mimetice*
Reacţie alergică imediată	++	++	–	+++
Reacţie alergică tardivă	+++	++	+++	–
Efecte antiinflamatorii	+++	++	++++	–
HRB	+++	++	+++	–
Bronhoconstricţie de efort	++	+++	–	+++

– fără efect; ++ efect mediu; +++ efect puternic; ++++ efect foarte puternic

Experienţa cu nedocromil este limitată. Medicamentul se administrează, ca terapie continuă, 4 mg de 2-4 ori pe zi (cale inhalatorie), în special în astmul cu instalare recentă, la copii şi tineri, şi posibil, ca medicaţie complementară în astmul corticodependent (ar permite scăderea dozelor orale sau inhalatorii de CS). Studii clinice la pacienţi adulţi cu astm au arătat că terapia cu nedocromil are un efect rapid pe simptome, ameliorează funcţia pulmonară şi reduce HRB nespecifică. Efectele terapeutice apar în câteva zile.

Tratamentul cu nedocromil sodic nu se asociază cu nici un efect advers semnificativ.

C. **Terapia alternativă.** În astmul cronic cu accese frecvente, în cel corticorezistent sau cel corticodependent, care necesită doze mai mari de 10 mg prednison pe zi sau în astmul cu efecte adverse medicamentoase importante, trebuie încercată o terapie alternativă. Sub această denumire se găsesc reunite medicamente cu acţiuni foarte variate (antiinflamatoare, imunomodulatoare, antialergice etc.) care sunt încă în stadiu investigaţional clinic şi de la care se aşteaptă rezultate, în special, în astmul cronic sever. Câteva din acestea sunt într-o etapă de aplicare mai avansată sau au furnizat rezultate promiţătoare.

Ketotifenul (Zaditen) este un antihistaminic, cu acţiuni complexe, folosit ca medicaţie profilactică în astm, în special la copii. El inhibă eliberarea de mediatori din celulele inflamatorii, în special din mastocite (stabilizator de membrane celulare), inhibă receptorii de PAF, are o acţiune antagonistă faţă de leucotriene şi probabil o activitate slabă antiserotoninică şi anticholinergică.

Se foloseşte în doză de 2-3 mg/zi, în 2 prize, în special în astmul de severitate medie la copii. Efectele benefice apar după minim 4 săptămâni, prin reducerea numărului acceselor astmatice şi a medicaţiei antiastmatice concomitente. Uneori la astmaticii corticodependenţi ketotifenul permite reducerea semnificativă a dozelor zilnice de CS. Somnolenţa, efect secundar al ketotifenului comun cu al altor antihistaminice, se reduce după 1-2 săptămâni de tratament.

Methotrexatul a fost introdus mai recent în tratamentul astmului cronic sever, în special la bolnavii trataţi cu CS în doze mari sau corticodependenţi. Speranţele unei acţiuni antiinflamatoare, evidente în LES, polimiozită, poliartrita reumatoidă, la doze relativ mici de medicament, au impulsionat aplicarea methotrexatului şi în AB.

Studiile experimentale au sugerat că methotrexatul ar acţiona în astm prin inhibiţia chemotaxisului pentru polinucleare, inhibiţia activităţii interleukinei-1 şi inhibarea eliberării de histamină din mastocite. În studii clinice însă, nu s-au găsit efecte antiinflamatoare, la biopsia bronşică sau LBA şi nici scăderea HRB.

Criteriile de selecţie ale bolnavilor astmatici pentru terapia cu methotrexat nu sunt încă stabilite. Medicaţia trebuie folosită numai ca o alternativă în astmul cronic sever, de obicei corticodependent sau în cazurile severe în care este consemnat eşecul terapiei complexe antiastmatice. Se vor exclude

persoanele tinere, precum şi persoanele cu afecţiuni renale sau hepatice semnificative, sau cei cu imunodepresie sau discrazii sanguine.

Schema terapeutică este similară cu cea folosită în poliartrita reumatoidă: 7,5 mg per os în prima săptămână şi apoi 15 mg pe săptămână (în 3 prize, la 12 ore interval). Se poate folosi administrarea i.m., într-o singură doză săptămânal. Durata tratamentului se întinde pe minim 6 luni, fiind necesar un control complet (hematologic, hepatic şi pulmonar) la fiecare 2 luni. Efectele favorabile s-ar instala după câteva luni, cu reducerea exacerbărilor astmatice şi a dozelor de CS. La întreruperea medicaţiei, uneori se constată recurenţa simptomelor astmatice. Unii bolnavi astmatici nu răspund la terapia cu methotrexat.

Sărurile de aur, la fel ca methotrexatul, au fost testate la bolnavii cu astm cronic sever corticodependent. Rezultate mediocre au fost semnalate după mai multe luni de tratament, cu ameliorarea simptomelor astmatice, reducerea dozei zilnice de CS şi scăderea HRB la metacholină.

Mecanismele potenţiale de acţiune a sărurilor de aur în astm ar include inhibiţia producerii de anticorpi, inhibiţia eliberării de mediatori (în special leucotriene) şi de enzime lisosomale.

Iniţial, rezultate încurajatoare au fost obţinute cu administrarea parenterală de aur thiomalat de sodiu, în doze similare ca în poliartrita reumatoidă, aprox. 1 500 mg doză totală. Auranofin – preparatul oral – în doză de 3 mg × 2 ori pe zi, administrat câteva luni, ar avea efecte similare.

Hidroxicloroquina a fost de asemenea recent recomandată ca o medicaţie potenţial alternativă în astmul sever. Administrarea în doze zilnice medii de 200 mg, ar permite reducerea dozelor orale de CS.

Hidroxicloroquina ar acţiona prin inhibarea activităţii fosfolipazei A_2, enzimă implicată în sinteza de prostaglandine şi leucotriene.

Dapsonul, antiinflamator folosit în poliartrita reumatoidă, a fost de asemenea aplicat şi în astmul sever corticodependent. Rezultatele sunt în curs de evaluare.

Terapia imunomodulatoare, cu doze mari de *gamaglobuline i.v.* sau administrarea de *ciclosporină* a fost testată la bolnavii cu astm cronic sever, necontrolat prin bronhodilatatoare agresive, terapie glucocorticoidă şi eventual medicaţie antiinflamatorie alternativă. Rezultatele sunt limitate şi neconcludente. Ciclosporina probabil este mai promiţătoare, dar toxicitatea potenţială şi costul excesiv îi limitează drastic indicaţiile. Ea inhibă răspunsul imun al limfocitelor T, interferând sinteza şi eliberarea de citokine, precum şi eliberarea de histamină şi leucotriene de către celulele implicate în reacţia astmatică.

Antileucotrienele reprezintă o nouă clasă de medicamente antiastmatice, cu rol predominant antiinflamator. Există 2 tipuri de substanţe active pe LT: inhibitori ai 5-lipooxigenazei (Zileuton) şi antagonişti ai receptorilor cisteinil-leucotrienelor (zafirlukast, pranlukast, montelukast). Cisteinil-leucotrienele (LTC_4, LTD_4 şi LTE_4) sunt mediatori foarte activi ai inflamaţiei bronşice în astm. Ele au fost iniţial descrise ca „slow reacting substance of ana-

phylaxis" (SRS-A). Ele se sintetizează din acid arahidonic pe calea 5-lipooxigenazei (fig. 4) şi îşi exercită efectele principale prin receptorii de tip $CysTL_1$: chemotaxic pentru eozinofile, stimularea secreţiei de mucus şi producerea edemului şi a bronhoconstricţiei. Rolul receptorilor $CysTL_2$ este incomplet precizat, dar se pare că produc efecte vasodilatatoare. În ansamblu leucotrienele sunt implicate în remodelarea bronşică din astm.

Antileucotrienele se administrează pe cale orală, în una sau mai multe prize. În ţara noastră există o experienţă cu montelukast (Singulair) 10 mg/zi, doză unică (de preferinţă seara) şi cu Zileuton 600 mg/zi, în 4 prize. Dozele terapeutice recomandate pentru Zafirlukast sunt de 20-40 mg/zi în 2 prize şi pentru pranlukast de 225-337,5 mg/zi în 2 prize.

Ambele tipuri de antileucotriene reduc bronhoconstricţia indusă de alergen (reacţia astmatică precoce şi tardivă) şi de efort, reduc HRB la stimuli nespecifici. Sub aspect clinic ele ameliorează simptomatologia şi scad incidenţa exacerbărilor astmului,iar sub aspect funcţional îmbunătăţesc funcţia pulmonară (VEMS, PEF). Efectul de ameliorare a VEMS este cu atât mai mare, cu cât obstrucţia bronşică iniţială este mai severă.

Locul antileucotrienelor în strategia terapiei AB nu este încă precizat. Ele au fost mai ales indicate în prevenirea acceselor de astm produse de efort, aer rece, aspirină sau alte AINS, precum şi în astmul uşor, moderat sau sever (în asociaţie cu CS inhalatori). Expert Panel II (1997) le recomandă ca a 2-a linie de tratament după corticoterapie (treapta a II-a şi a III-a), dar unii autori cred că pot fi introduse din treapta I. În studiile de până acum, antileucotrienele asociate cu CS permit reducerea CS inhalatorii, în doze cât mai mici şi reducerea sau evitarea corticoterapiei sistemice în exacerbări sau în AB sever.

Efectele adverse ale antileucotrienelor sunt relativ rare şi în curs de evaluare (crampe abdominale, diaree, greaţă, creşterea transaminazelor). Pentru Zileuton au fost semnalate creşteri ale transaminazelor până la de 3 ori valoarea bazală, la aprox. 4,6% din cazurile tratate, preponderent în primele 3 luni. La Zafirlukast şi montelukast, au fost semnalate, într-o proporţie foarte mică (1 caz la 20 000/an), manifestări de tip vasculitic (Churg Strauss).

În ultimii ani s-a încercat **tratamentul cu anticorpi anti-IgG în astmul alergic moderat-sever.** În puţine studii clinice (1999) s-au folosit anticorpi monoclonali anti IgE (rhu Mab-E25). Aceştia se leagă cu o parte din moleculă de IgE care interacţionează ca un receptor IgE de înaltă afinitate de pe mastocite şi bazofile, prevenind activarea acestor celule. În studii clinice s-a demonstrat că rhu MAb-E25 reduce răspunsul bronhoconstrictor precoce (la un alergen inhalat), dar şi răspunsul alergic tardiv dirijat de celulele T. Cantitatea de eozinofile din spută scade de asemenea, ca şi HRB, sugerând un efect antiinflamator de lungă durată.

În plan clinic, administrarea i.v. de rhu MAb-E25, de 2 ori pe săptămână, timp de 12 săptămâni, a redus semnificativ simptomele astmatice, a ameliorat calitatea vieţii şi a redus nevoia de bronhodilatatoare.

Studiile clinice publicate până în prezent sugerează că tratamentul cu anticorpi anti IgE poate fi folositor la pacienţii cu astm sever care necesită CS oral. Un astfel de tratament ar permite reducerea dozelor de CS sau chiar întreruperea acestora, eliminând astfel efectele secundare numeroase care însoţesc corticoterapia de lungă durată.

B. TACTICA TRATAMENTULUI ÎN ASTMUL BRONŞIC. TERAPIA ÎN TREPTE

Manifestările clinice şi funcţionale ale AB sunt de o mare diversitate, condiţionate printre altele, de factorii individuali de exacerbare sau de răspunsul la tratamentul farmacologic. În astfel de condiţii ale unei boli cronice, cu accese şi exacerbări intermitente şi adesea imprevizibile, este dificil de stabilit un plan standard de tratament. În ultimii ani, au apărut câteva ghiduri de tratament (SUA, Anglia), unele reactualizate, care diferenţiază net *tratamentul pe termen scurt* al accesului de astm (folosind medicaţie de tip „reliever") de tratamentul cronic (folosind medicaţie de tip „controller") care îşi propune să controleze boala. În plus s-au definit mai bine criteriile de severitate ale astmului şi *principiile privind tratamentul cronic corelat cu severitatea bolii.* A fost elaborată concepţia *„terapiei în trepte"* a AB, care are drept bază severitatea astmului şi defineşte pentru fiecare treaptă de severitate tipul optim de medicaţie şi frecvenţa administrării sale. Pentru fiecare treaptă de tratament, trebuie identificată terapia minimă care controlează manifestările clinice astmatice, permite o activitate normală şi realizează o funcţie pulmonară normală.

Obiectivele terapiei în AB sunt bine precizate: obţinerea unei condiţii clinice stabile, pacient asimptomatic şi funcţie pulmonară cât mai aproape de normal (controlul bolii). Etapele pentru atingerea acestor obiective au fost semnalate anterior: educarea pacientului pentru un tratament corect şi de lungă durată; eliminarea „triggerilor"; aprecierea severităţii bolii pe criterii clinice şi prin măsurarea obiectivă a tulburărilor funcţionale respiratorii; alegerea terapiei conform treptei de severitate a bolii; supravegherea medicală permanentă şi folosirea medicaţiei minime care păstrează pacientul stabil.

Recomandările pentru tratamentul în trepte al astmului au avut mici variaţii de la Consensul de la Bethesda (1992) până în prezent. Ultima recomandare a Expert Panel II (1997) este consemnată în tabelul XII.

Recomandările din tabelul XII necesită câteva sublinieri:

1) *Pentru tratamentul acceselor de AB*, indiferent de treapta de severitate (astm intermitent, persistent uşor, persistent moderat, persistent sever) se recomandă aproape exclusiv beta$_2$-agonişti inhalator cu acţiune de scurtă durată. Ritmul lor de administrare variază de la „administrare la nevoie" (în astmul intermitent), până la „cât este necesar" pentru controlul simptomelor (în astmul persistent sever); pentru majoritatea cazurilor însă, administrarea de beta$_2$-mimetice inhalator, este limitată „la nevoie", dar nu mai mult de 3-4 ori pe zi.

TABELUL XII

Recomandările Expert Panel II pentru tratamentul în trepte al astmului bronşic

Tipul de astm	*Tratamentul în accese*	*Tratament prelungit*
Astm intermitent	$Beta_2$-simpatomimetice inhalator „la nevoie“ $Beta_2$-simpatomimetice inhalator sau cromonă înainte de efort sau expunere la alergen	Nu este necesar
Astm persistent uşor	$Beta_2$-simpatomimetic inhalator, nu mai mult de 3-4 ori pe zi	CS inhalator 200-500 μg/zi sau cromoglicat/nedocromil sau teofilină cu eliberare lentă
Astm persistent moderat	$Beta_2$-simpatomimetic inhalator, nu mai mult de 3-4 ori pe zi	CS inhalator 800-2000 μg/zi plus bronhodilatator cu durată lungă de acţiune (pentru simptome nocturne)
Astm persistent sever	$Beta_2$-simpatomimetic inhalator (la nevoie), pentru simptome	CS inhalator 800-2000 μg/zi (sau mai mult) plus bronhodilatator cu durată lungă de acţiune CS per os

Obs.: CS = corticosteroizi; bronhodilatator cu durată lungă de acţiune = $beta_2$-agonişti cu durată lungă de acţiune (salmeterol, formoterol) sau teofilină cu eliberare lentă.
Antagonişti de leucotriene se pot adăuga în astmul persistent uşor sau moderat, pe lângă altă medicaţie folosită pentru tratamentul prelungit (tip „controller“).

2) *Pentru accesele de AB, declanşate de efort sau de alergeni definiţi*, se vor folosi preventiv $beta_2$-agonişti cu acţiune scurtă sau cromoglicat, nedocromil.

3) *Pentru tratamentul cronic al AB* se va folosi ca medicaţie de bază, pentru formele persistente, corticosteroizii inhalatori, în doze progresive, corespunzător cu gradul de severitate a astmului. Această opţiune rezultă din concepţia privind AB ca boală inflamatorie a căilor aeriene.

Excepţia de la această regulă o constituie folosirea CS per os în astmul persistent sever, care nu a rspuns la medicaţia cu CS inhalatori în doză maximă şi la medicaţia bronhodilatatoare ($beta_2$-mimetice, anticholinergice, teofilină cu eliberare lentă). Dozele de CS per oral, variază între 0,5-1,0 mg/kg/zi, pentru o perioadă scurtă de 7-10 zile, până când simptomele sunt controlate. După această perioadă se recomandă reducerea dozelor la cel mai mic nivel posibil (de ex. 7,5-10 mg prednison, doză zilnică unică sau la 2 zile) sau mai bine folosirea de doze mari inhalatorii de CS, pentru a elimina sau reduce necesitatea de CS oral.

4) Folosirea de *alte tipuri de medicaţie antiinflamatorie* specifice pentru astm (cromoglicat, nedocromil, antagonişti ai leucotrienelor) poate fi recomandată în asociaţie cu corticosteroizii inhalator, în special în astmul persistent uşor sau moderat.

5) *Locul bronhodilatatoarelor cu durată lungă de acţiune* $beta_2$-mimetice (salmeterol, formoterol etc.), anticholinergice (ipratropium) sau teofilină cu eliberare lentă, se regăseşte în toate formele de AB persistent (uşor, moderat, sever) dacă CS inhalator nu controlează boala.

O altă problemă importantă în stabilirea tacticii terapeutice priveşte alegerea *terapiei iniţiale, pentru a obţine controlul astmului.* În această privinţă există două tactici:

a) Începerea terapiei la o treaptă corespunzătoare severităţii astmului la pacient, în momentul evalurării. Dacă controlul astmului nu este realizat, după evaluarea corectitudinii tehnicii de administrare a medicaţiei, complianţei şi evitarea factorilor „triggeri", se creşte cu o treaptă până la obţinerea unui control (clinic şi funcţional) adecvat.

b) Realizarea de la început a unei terapii maxime – la o treaptă înaltă – pentru a obţine controlul rapid al astmului; ulterior se scade treapta sau treptele de tratament, la o terapie minimă care controlează boala. Treapta înaltă de terapie poate fi realizată adăugând CS oral la CS inhalator, cromoglicat sau nedocromil sau/şi bronhodilatator de lungă durată sau folosind doze mari de CS inhalator.

În prezent prevalează opinia de a începe o terapie mai intensă (în raport cu treapta de severitate), pentru a suprima mai rapid inflamaţia specifică astmului şi a obţine astfel un control prompt al bolii.

În tratamentul pe termen lung, în raport cu evoluţia manifestărilor astmatice, poate fi necesară trecerea la o treaptă inferioară de tratament – ceea ce este de dorit – („*step down therapy*") sau la o treaptă superioară („*step up therapy*"). Prezenţa unuia sau mai multor indicatori de control insuficient al astmului (accese nocturne, creşterea numărului de accese pe săptămână sau a dozelor de $beta_2$-mimetice, creşterea variabilităţii PEF, scăderea PEF sau VEMS), sugerează necesitatea de a creşte treapta de terapie („*step up therapy*").

C. TACTICA DE TRATAMENT ÎN CONDIŢII SPECIALE

Există câteva situaţii de AB – în afară de astmul la copii sub 5 ani – care necesită abordări terapeutice speciale.

1. **Astmul la persoane vârstnice** poate coexista cu bronşita cronică şi emfizemul pulmonar. Adesea este necesară o cură de 2-3 săptămâni de CS oral pentru a determina dacă obstrucţia bronşică este reversibilă. Un răspuns pozitiv (obiectivat şi spirografic) sugerează un beneficiu ulterior al terapiei antiastmatice.

Tactica terapeutică este, în mare, asemănătoare celei recomandate în astmul adultului, cu câteva nuanţe:

– administrarea de CS pentru perioade prelungite inhalator (în doze mari) sau oral, poate favoriza osteoporoza, scădea toleranţa la glucoză sau antrena mai multe efecte adverse ale corticoterapiei;

– administrarea de preparate de teofilină poate exacerba unele manifestări cardiace preexistente (extrasistolie, tahicardie etc.), datorită riscului mai mare de supradozare (reducerea *clearance*-ului);

– folosirea beta$_2$-mimeticelor, mai ales în asociaţie cu teofilina, sau în condiţii de hipoxemie, poate determina manifestări cardiace (tahicardie, angină, extrasistolie).

2. **Bronhospasmul indus de efort.** În general la tineri, poate fi prevenit, printr-o perioadă „de încălzire" înaintea efortului.

Mai sigur, prevenirea se obţine prin administrarea de 2-4 puff-uri de beta$_2$-agonişti cu durată scurtă de acţiune, cu 5-30 min înaintea efortului. Efectele acestui pretratament durează 2-3 ore. Ca alternativă la beta$_2$-agonişti, se poate administra preventiv, înaintea efortului, cromoglicat sau nedocromil (durata efectului 1-2 ore).

Tratamentul pe termen lung al astmului de efort se face cu medicaţie antiinflamatorie (CS inhalator, cromoglicat sau nedocromil), care reduce frecvenţa şi severitatea bronhospasmului indus de efort.

3. **Astmul sezonier** (legat de sensibilizări specifice) poate fi prevenit prin terapie antiinflamatorie zilnică (CS inhalator, cromoglicat sau nedocromil), administrată înaintea debutului anticipat al simptomelor şi continuată în tot timpul sezonului incriminat.

4. **Astmul la gravide** poate îmbrăca forme uşoare. Medicamentele folosite în astm sunt practic aceleaşi ca la femeia negravidă. Medicamentele cu risc potenţial pentru fetus includ corticosteroizii (în doze mari), epinefrină, antibiotice (tetraciclină, sulfamide, ciprofloxacină), vaccinurile (cu virus viu) şi imunoterapia.

5. **Pacienţii cu astm care urmează să efectueze o intervenţie chirurgicală.** Este necesară evaluarea evoluţiei astmului şi a medicaţiei folosite, în ultimele 6 luni. În cazul în care funcţia pulmonară este mediu afectată, se poate folosi o cură scurtă de CS oral, în vederea ameliorării acesteia.

La pacienţii care au primit CS oral, pentru o durată mai lungă de 2 săptămâni, în ultimele 6 luni, este necesară administrarea de 100 mg hidrocortizon i.v. la 8 ore, în timpul perioadei chirurgicale (24 ore) şi reducerea rapidă a dozei în 24 ore, după chirurgie.

IV. TRATAMENTUL ASTMULUI ACUT GRAV

Tratamentul stării de rău astmatic sau al astmului acut grav care nu a răspuns la medicaţia corect administrată în 1-2 ore, trebuie efectuat în spital. Aproximativ 80% din exacerbările astmului cedează la tratamentul bronhodilatator în maxim o oră de la declanşare.

Este de preferat ca internarea să se facă de urgenţă într-o unitate de terapie intensivă respiratorie, având în vedere necesitatea evaluării dinamice şi monitorizării, precum şi complexitatea tratamentului iniţial.

La internare este necesară o evaluare clinică şi paraclinică, efectuată rapid şi cu parametri precişi. Ea include: date de istoric, examenul clinic actual (pentru aprecierea parametrilor de gravitate), medicaţia anterior primită, ex. radiologic toracic (hiperinflaţie, eventual pneumotorax sau condensări pulmonare), electrocardiograma (în special peste 40 ani), examenul ga-

zelor sanguine, electroliţii sanguini, glicemie. Pot fi de asemenea utile: examenul de spută, determinarea VEMS şi PEF. Se recomandă ca iniţierea terapiei de urgenţă să nu fie temporizată datorită explorărilor. Cu excepţia gazometriei, celelalte investigaţii se pot efectua după relativa stabilizare a bolnavului.

Tratamentul astmului acut grav este în bună parte standardizat; el cuprinde măsuri suportive generale sau specifice, precum şi tratament antiastmatic maxim. Supravegherea medicală în timpul terapiei trebuie să fie continuă, având în vedere posibilele complicaţii sau eventualele schimbări de plan terapeutic.

1. **Administrarea de oxigen** pe sondă nazală sau mască, cu un debit de 2-6 l/minut este obligatorie. Ea trebuie să realizeze o SaO_2 mai mare de 90% sau PaO_2 > 80% mmHg. În AB nu există riscul depresiei centrului respirator după oxigenoterapie, ca în insuficienţa respiratorie a bolnavilor pulmonari cronici. Debite de oxigen mai mari pot produce o oarecare iritaţie bronşică şi bronhoconstricţie.

2. **Medicaţia bronhodilatatoare:** *Beta$_2$-mimeticele*, având cel mai intens şi rapid efect bronhodilatator sunt unanim recomandate ca medicaţie de primă linie. Forma de administrare este, de regulă, inhalatorie. Se preferă nebulizarea, pentru că bolanvul poate fi inapt în criza severă să-şi coordoneze respiraţia cu administrarea de substanţă activă şi să nu poată efectua un inspir suficient de profund în cazul MDI sau al pudrelor uscate. Se recomandă câte o doză la fiecare 20 min. în prima oră, ulterior la fiecare oră până la ameliorare şi după aceea la 4 ore, cu monitorizarea posibilelor efecte secundare. Unele studii au demonstrat o eficienţă foarte bună a administrării de beta-mimetice prin MDI cu spacer. Această metodă presupune doze mari – 4-8 puff-uri deodată de substanţă activă. A fost utilizată şi bine tolerată chiar o doză totală de 1 600 µg de salbutamol sau 3 200 µg de fenoteral, în decurs de 90 min. la bolanvi fără hipoxemie severă. Asocierea de anticholinergic la administrarea prin nebulizare produce o bronhodilataţie mai puternică decât a fiecărui bronhodilatator dat separat; la această asociaţie se poate recurge înaintea administrării de aminofilină.

În exacerbările cu deteriorare funcţională foarte rapidă sau în cazul în care răspunsul la forma inhalatorie de bronhodilatatoare este nesatisfăcător, se pot administra beta$_2$-agonişti s.c. sau i.m. (de exemplu epinefrina 0,3-0,5 ml din sol.1%). De excepţie, şi în cazuri selectate (persoane tinere fără cardiopatie cunoscută sau aritmii), se pot încerca în perfuzie i.v. izoproterenol, terbutalină sau salbutamol.

Comparativ cu terapia inhalatorie, administrarea de beta-agonişti s.c. sau i.v., se asociază cu mai multe efecte secundare cardiovasculare (tahicardie, aritmii, agravarea ischemiei preexistente), metabolice (hipopotasemie, acidoză) sau/şi agravarea hipoxemiei arteriale preexistente.

Anticholinergicele (ipratropium), în asociere cu beta$_2$-mimeticele inhalatorii, au efect aditiv asupra bronhodilataţiei. Nu este recomandată adminis-

trarea unică a anticholinergicelor în astmul grav, deoarece efectul lor bronhodilatator se instalează lent şi este inferior celui realizat de beta-mimetice.

Aminofilina i.v. este încă larg folosită în astmul acut grav, deşi efectele sale bronhodilatatoare nu sunt superioare beta-agoniştilor. Administrarea în bolus iniţial de 5,6 mg/kg şi apoi în infuzie continuă (medie 0,5 mg/kg/oră), realizează în practică, cu toate controversele teoretice, o ameliorare respiratorie suplimentară. Aminofilina poate stimula centrul respirator şi funcţia musculaturii respiratorii şi poate prelungi acţiunea $beta_2$-mimeticelor. Este recomandată monitorizarea concentraţiei serice de aminofilină, care trebuie să se găsească în limite terapeutice (10-20 µg/ml), şi urmărirea semnelor clinice de supradozare. Enprofilina, un alt derivat xantinic, cu efecte bronhodilatatoare superioare aminofilinei şi efecte secundare mai mici, tinde să înlocuiască aminofilina i.v. în tratamentul astmului acut sever.

3. **Corticosteroizii.** Există o tendinţă actuală de a se administra corticosteroizi pe cale sistemică în toate formele de AB acut grav şi în exacerbările severe, şi nu numai în cele care nu răspund la terapia bronhodilatatoare. De asemenea, faţă de recomandările anterioare (iniţial administrare parenterală) se consideră că administrarea per os ar fi la fel de eficientă ca şi calea i.v. şi chiar preferabilă (mai puţin invazivă, mai ieftină). Calea i.v. rămâne rezervată cazurilor în care starea de conştienţă este alterată sau există probabile tulburări de absorbţie gastrointestinală. CS necesită aprox. 4 ore pentru a induce ameliorare clinică. Se începe cu doze de 1-3 mg/kg corp/24 ore de prednison sau cu doze echivalente de hemisuccinat de hidrocortizon (la 4-6 ore) sau metil-prednisolon şi se reduce doza iniţială la jumătate în decurs de 3-5 zile.

4. **Alte măsuri terapeutice** sunt adesea *necesare* în AB acut grav:

– *administrarea de antibiotice* se face, în practică, în multe cazuri, deşi indicaţiile sunt limitate: sputa purulentă (PMN în cantitate mare şi nu eozinofile), complicaţii pulmonare, intubaţie şi ventilaţie mecanică;

– *hidratarea* parenterală poate fi necesară în multe cazuri (pierdere de lichide prin respiraţie, transpiraţie), dar nu contribuie la influenţarea evoluţiei crizei severe de AB;

– *fizioterapia*, pentru sistarea tusei şi expectoraţiei poate fi utilă în faza imediată de recuperare;

– *mucoliticele*, deseori recomandate pot fi greu tolerate de unii bolnavi în faza acută.

5. În îngrijirea bolnavului cu astm acut grav trebuie **evitate unele erori terapeutice**, printre care: administrarea de sedative sau tranchilizante (în afara măsurilor de ventilaţie mecanică), de mucolitice inhalatorii (care pot exacerba obstrucţia bronşică), de corticosteroizi inhalatori sau cromoglicat (care nu sunt activi în această situaţie).

6. **Ventilaţia asistată**, într-un serviciu specializat, rămâne o alternativă terapeutică extremă. Indicaţiile de intubare şi ventilaţie mecanică se fac dacă sub terapie medicală corectă şi completă, nu se obţin ameliorare clinică substanţială şi parametri biologici acceptabili. Indicaţiile principale sunt:

- $PaCO_2 \geq 50$ mmHg;
- $PaO_2 < 50\text{-}60$ mmHg;
- pH < 7,3;
- semne de deteriorare cardiovasculară (hipotensiune, tahicardie excesivă sau aritmii);
- detresă respiratorie intolerabilă;
- alterări ale stării de conştienţă;
- barotraumă (ex. pneumotorax).

Modalităţile tehnice de ventilaţie mecanică şi adăugarea de anestezice sau miorelaxante sunt de competenţa medicului reanimator. Serviciile care internează şi tratează astmul acut grav trebuie să aibă echipe complete de personal antrenat şi cu experienţă, medicaţie diversă, facilităţi de evaluare şi echipamente pentru resuscitare respiratorie şi ventilaţie asistată.

V. IMUNOTERAPIA SPECIFICĂ CU ALERGENI

Imunoterapia specifică în astm reprezintă o metodă terapeutică alternativă sau complementară, în continuă evaluare. Ea mai este cunoscută şi sub termenii de „desensibilizare" sau „hiposensibilizare".

Principiul imunoterapiei presupune inducerea „toleranţei" (organismului) după administrarea de doze mici progresive de alergen la care pacientul este sensibilizat. Doza de antigen purificat se administrează subcutan, la intervale variabile de timp – de săptămâni sau lunar – şi dacă se obţin rezultate, tratamentul se menţine mai mulţi ani (în medie 3 ani). În ultimul timp se folosesc şi alte căi de administrare (orală, sublinguală, nazală, bronşică) pentru preparatele folosite în imunoterapie specifică.

Mecanismele prin care imunoterapia specifică acţionează favorabil în manifestările de alergie respiratorie, inclusiv în astm, nu sunt elucidate. Teoria clasică (Cooke şi colab., 1935) consideră că ea acţionează prin formarea de „anticorpi blocanţi". Aceştia au fost identificaţi ca IgG4 şi ar avea calitatea de a se cupla sau de a schimba configuraţia epitopilor specifici, frânând astfel legarea acestora de IgE şi declanşarea reacţiei atopice. În cursul imunoterapiei specifice titrul de IgE scade. O ipoteză actuală, foarte probabilă, presupune că imunoterapia specifică realizează un shift de la limfocitele Th_2 (care promovează sinteza de Il 4) la limfocitele Th_1 (care stimulează sinteza de interferon), cu reducerea secundară a fenomenului inflamator de la nivelul mucoasei bronşice (constatată pe piese biopsice).

Succesul imunoterapiei specifice în astm depinde de: a) selecţia pacienţilor (manifestările astmatice trebuie să fie produse de un alergen bine precizat); b) de extracte standardizate cu alergen pur; c) experienţa specialistului care efectuează tratamentul.

În prezent se obţin rezultate semnificative, prin imunoterapie cu polenuri, extracte standardizate de praf de cameră (cu alergen prevalent Dermatophagoides), extracte standardizate de Alternaria.

Selecţia pacienţilor pentru imunoterapie specifică trebuie efectuată cu extremă grijă. Indicaţiile prioritare sunt în AB cu mediere imună dovedită la copii şi la adulţi tineri (între 5-35 ani), în forme medii de astm şi în monosensibilizare.

În timpul administrării injecţiilor, pacienţii trebuie să fie asimptomatici, iar VEMS-ul să fie de minimum 70% din valoarea prezisă.

La aprox. 10-25% din persoanele tratate, pot apărea reacţii locale imediate sau tardive (după 6-12 ore) sau reacţii sistemice (astm, hipotensiune, angioedem etc.). Reacţiile generale trebuie trate cu epinefrină 0,3-0,5 ml s.c. din sol. 1/1000 şi CS pe cale sistemică.

Imunoterapia specifică este fără eficienţă sau are contraindicaţii şi riscuri în astmul non atopic, în astmul sever sau instabil, în astmul „infecţios" şi în astmul cronic vechi, cu multipli triggeri alergici.

Imunoterapia specifică a bolnavului cu AB trebuie integrată într-o strategie terapeutică precisă. Ea poate fi luată în considerare dacă evicţia alergenului nu este posibilă sau terapia farmacologică convenţională nu controlează simptomele astmatice. Experţii alergologi tind să acrediteze însă introducerea imunoterapiei specifice cât mai precoce, pornind de la ideea că în AB mediat imun, metoda modifică mecanismele primare ale inflamaţiei alergice. Rezervele faţă de imunoterapie sunt totuşi multiple: ea se adresează unor forme speciale de astm, tehnica de tratament este dificilă şi se întinde pe o perioadă extrem de lungă, reacţiile secundare imunoterapiei pot fi frecvente, rezultatele sunt modeste. Studii largi populaţionale, folosind criterii riguroase de evaluare a eficienţei acestei terapii, vor răspunde acestor controverse.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BARNES P.J. et al. – Difficult asthma, *Eur. Resp. J.*, 1998, 12, 1209-1218.

BARNES P.J. et al. – Efficacy and safety of inhaled steroids in asthma, *Am.Rev.Resp.Dis.*, 1993, 148, S_1-S_{26}.

BOUSQUET J. et al. – Asthma: a disease remodeling the airways, 1992, 47, 3-11.

BUSSE W.W. – Role and contribution of viral respiratory infections to asthma, *Allergy*, 1993, 48: 57-61.

CHETTA A. et al. – Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease, *Chest*, 1997, 111, 852-857.

CRIMI E. et al. – Dissociation between airway inflamation and airway hiperrresponsiveness in allergic asthma, *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 1998, 157(1): 4-9.

DRAZEN J.M. et al. – Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway, *NEJM*, 1999, 340, 197-206.

HILL J.M. et al. – Corticosteroid sparing agents in asthma, *Thorax*, 1995, 50, 577-582.

HOLGATE S.T. – The cellular and mediator basis of asthma in relation to natural history, *Lancet*, 1997, 350 (supp. II/5-9).

KALLENBACH J.M. – Determinants of near fatality in acute severe asthma, *Am.J.Med.*, 1993, 95, 265-272.

McFADDEN E.R. JR. – Asthma – În „Harrison's Principles of Internal Medicine". Ed. by Fauci S.A. et al. 14-th Edition, Mc.Grow-Hill, 1998.

MILGROM H. et al. – Treatment of allergic asthma with monoclonal anti IgE antibody, *N.Engl.J.Med.*, 1999, 341, 1966-1973.

MILLER W. et al. – Laboratory evaluation and pulmonary function, J.B.Lipincott Company, Philadelphia, 1987.

SAMSON A. et al. – Leukotriene modifiers in the treatment of asthma, *BMJ*, 1998, 316, 1257-1258.

SUISSA S. et al. – A cohort analysis of excess mortality in asthma and the use of inhaled beta 2-agonists, *Am.J.Respir.Crit.Care Med.*, 1994, 149 (3 Pti) 604-610.

VANABLES K.M. et al. – Occupational asthma, *Lancet*, 1997, 349, 1465-1469.

*** – National Heart, Lung and Blood Institute, National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Institutes of Heart, pub. no. 97-4051, Bethesda MD, 1997.

*** – Porgress in allergy and clinical immunology, vol.3, Stockholm (Proceeding of XV th International Congress of Allergology and Clinical Immunology and the 1994 Annual Meeting of EAACI, Stockholm, June 26-July 1, 1994), Ed. Johansson SGO. Hogrefe and Huber Publishers, 1995.

CAPITOLUL VII

ALVEOLITELE ALERGICE EXTRINSECI

Prof. Dr. L. GHERASIM

Epidemiologie 211
Etiologie 212
Patogeneza alveolitelor alergice 212
Modificări morfologice 213
Tablou clinic 213
Explorări paraclinice 215
Diagnostic 216
Prognostic. Tratament 217
Bibliografie selectivă 217

Alveolitele alergice extrinseci (AAE) sau pneumonitele prin hipersensibilizare (PH) sunt un grup de afecţiuni caracterizate prin inflamaţia pereţilor alveolari şi a căilor respiratorii distale, produse prin inhalarea de material antigenic foarte fin dispersat. Inflamaţia alveolară şi interstiţială este rezultatul unui mecanism imun, în care sunt implicaţi antigeni cunoscuţi. Boala poate îmbrăca aspect acut, dar când factorii sensibilizanţi nu sunt cunoscuţi şi eliminaţi, apar forme subacute şi cronice, în parte asemănătoare cu fibrozele interstiţiale de alte etiologii.

Epidemiologie. Prevalenţa AAE este variată în diverse populaţii şi regiuni, foarte probabil corelată cu tipul alergenului incriminat, frecvenţa şi durata expunerii. Printre crescătorii de porumbei, o proporţie de 8-30% dezvoltă o formă de boală, iar printre fermieri, simptome compatibile cu „boala fermierilor" se regăsesc la 0,5-5% din populaţia expusă.

Populaţia la risc – în parte legată de factorii profesionali – şi sezonul în care apar manifestări de AAE, variază cu tipul etiologic de boală. De exemplu, „boala fermierilor" se întâlneşte predominant în anotimpul rece (iarna sau la începutul primăverii), când fermierii folosesc pentru hrana animalelor fân stocat şi în care s-au dezvoltat actinomicete termofile.

Un fenomen paradoxal în AAE se referă la faptul că acestea apar predominant la nefumători (80-90%), neobişnuit de ceea ce se întâmplă în alte boli pulmonare. Mecanismul acestui fenomen curios este necunoscut, dar probabil joacă un rol depresia răspunsurilor imune la antigeni, bine docu-

mentată la fumători. De notat, de asemenea, marea variabilitate de susceptibilitate la boală printre populaţiile expuse şi aparenta rezistenţă constatată la unii indivizi (fumători). Probabil joacă un rol diferenţele de expunere şi diferenţele de răspuns ale gazdei (câştigate sau înnăscute).

Etiologia alveolitelor alergice extrinseci (AAE) este extrem de variată şi factorii profesionali şi ambientali joacă un rol esenţial. Primul tip etiologic descris a fost plămânul de fermier, un tip de alveolită alergică produs de antigene inhalate din fânul contaminat cu mucegaiuri. Contaminarea acestuia se face, când este umed şi păstrat necorespunzător, cu actinomicete termofile (*Micromonospora vulgaris* şi *Micropolyspora foeni*) care produc material antigenic; sporii cu dimensiune mică (între 1-5 μ) sunt inhalaţi când sunt folosite în timpul iernii, stocurile de fân. Ulterior s-au descris numeroase condiţii etiologice asociate cu AAE. Dintre acestea multe sunt profesionale şi sunt legate de inhalarea de alergene vegetale sau animale, în timpul unor activităţi profesionale specifice sau efectuate în timpul liber. Astfel, au fost identificate: bissinoza, bagassoza, plămânul crescătorilor de păsări, plămânul lucrătorilor cu malţ, detergenţi, paprika, boala brânzarilor, boala muncitorilor cu lemn exotic etc. Alveolite alergice au fost semnalate după inhalarea de medicamente şi mai ales de pulbere de retrohipofiză, iar în ultimul timp după folosirea climatizoarelor şi umidificatoarelor.

Antigenele care produc alveolite alergice sunt substanţe organice, de origine vegetală sau animală (în general suport pentru actinomicete, fungi sau acarieni) sau substanţe anorganice care joacă rol de haptene. Printre antigene se găsesc actinomicete (forme speciale de bacterii), fungi, acarieni, resturi proteice, medicamente, substanţe chimice (tabelul I).

Patogeneza alveolitelor alergice este imună, deşi nu sunt precizate în toate cazurile, tipurile de reacţii imune implicate.

Iniţial s-a considerat că AAE se produc printr-o reacţie de tip III; ca rezultat al inhalării de alergene, s-ar produce anticorpi serici de tip precipitine şi o reacţie mediată prin complexe imune la nivel alveolar şi bronşiolar. Ulterior s-au adunat numeroase contraargumente faţă de acest tip de reacţie: prezenţa de anticorpi serici precipitaţi este dependentă de expunerea la antigen, dar nu de existenţa bolii; lipsa de corelaţie dintre prezenţa anticorpilor serici şi anomaliile funcţionale pulmonare; absenţa consumului de complement în timpul expunerii acute. La acestea trebuie adăugate anomaliile morfologice pulmonare care nu sunt similare cu cele produse în boala prin complexe antigen-anticorpi (vasculită), ci sunt de tipul întâlnit în hipersensibilitatea de tip întârziat (granuloame).

Antigenele inhalate, de obicei de dimensiuni mici, pot fi retenţionate în plămân pentru o mai lungă perioadă de timp şi pot afecta direct (enzimatic sau toxic) structurile pulmonare sau/şi indirect prin activarea complementului şi macrofagelor.

Foarte probabil, în constituirea leziunilor subacute şi cronice intervine o reacţie de hipersensibilitate întârziată. În lichidul de lavaj bronhoalveolar se găsesc un număr mare de limfocite de tip T, a căror activare favorizează formarea de granuloame şi apoi de fibroză.

TABELUL I

Tipuri etiologice principale de AAE

Boala	*Sursa de antigen*	*Antigenul*
Plămânul de fermier	Fân, cereale contaminate	*Micropolyspora foeni* *Thermoactinomyces vulgaris*
Boala cultivatorilor de ciuperci	Compost contaminat	Idem
Bagassoza	Bagassă la prepararea zahărului	*T. vulgaris* *T. sacheri*
Bissinoza	Bumbac	Antigen vegetal
Plămânul lucrătorilor de malţ	Orz şi malţ contaminat	*Aspergillus fumigatus* *Aspergillus clavatus*
Pneumonite prin lemn exotic	Rumeguş de lemn	Fibre de lemn
Boala spălătorilor de brânză	Brânză fermentată, contaminată	*Penicillium casei* *Acarus siro*
Boala lucrătorilor cu paprica	Ardei	*Mucor stolonifer*
Boala cultivatorilor de tutun	Tutun contaminat	
Pneumonita crescătorilor de păsări	Pene, pulberi din dejecţii	Extracte proteice
Pneumonită prin pulbere de retrohipofiză	Hipofiză heterologă	Proteine de origine bovină sau ovină
Pneumonita morarilor	Cereale şi făină contaminate	*M. foeni* *T. vulgaris*
Pneumonite prin aparate de umidifiere şi climatizare	Instalaţii speciale	
Pneumonie prin detergenţi	Detergenţi cu enzime	*Bacillus subtilis*

În modelele animale de AAE, celulele T şi macrofagele sunt celule centrale în inducerea modificărilor morfologice. Citokinele derivate din macrofage, ca IL-1alfa, IL-6, TGF şi TNF-alfa joacă un rol deosebit în constituirea leziunilor histologice (inflamaţie, granuloame, fibroză).

Modificările morfologice pulmonare sunt similare, indiferent de etiologia AAE. Leziunea iniţială acută se caracterizează prin aflux de polinucleare în alveole şi în căile aeriene mici, realizând un aspect de bronşioloalveolită diseminată. Leziunea precoce este urmată de un influx de celule mononucleare în pereţii alveolari şi formarea de granuloame intralobular şi la nivel bronşioloalveolar. Granuloamele nu se cazeifică şi cuprind uneori fibre de origine vegetală. În faza cronică a AAE, se constituie o fibroză difuză, predominant în câmpurile pulmonare superioare, care poate realiza în final un aspect „în fagure de miere", similar cu cel întâlnit în fibrozele interstiţiale difuze idiopatice.

TABLOU CLINIC

Aspectul clinic al AAE este variat şi este dependent în primul rând de frecvenţa şi intensitatea expunerii la antigenul incriminat, dar şi de reacţia

gazdei. Cea mai frecvent întâlnită este forma acută, dar AAE pot îmbrăca aspect subacut şi cronic, când expunerea antigenică este prelungită şi de obicei de nivel mediu sau mic.

Forma acută este uşor de recunoscut, din cauza simptomelor instalate brusc, în condiţii specifice. După o perioadă de sensibilizare de durată variată (săptămâni sau luni), cu ocazia expunerii la pulberi organice sau vegetale specifice, apar la 6-8 ore, manifestări acute de tip pseudogripal sau pseudoinfecţios cu febră, dureri musculare, cefalee, tuse seacă şi dispnee. Accesul dispneic acut poate sugera un acces astmatic, dar la examenul fizic se găsesc raluri crepitante difuze, expresie a alveolitei, de obicei fără sibilante sau *wheezing*. Severitatea şi durata simptomelor generale şi respiratorii depind de intensitatea expunerii. La nivele mici de expunere acută, simptomele sunt uşoare şi se şterg în câteva ore sau zile. În caz de expunere intensă, răspunsul poate fi sever, necesitând mai multe zile sau chiar săptămâni pentru obţinerea remisiunii.

În cazuri excepţionale, poate apărea o insuficienţă respiratorie severă, cu hipoxie, hipocapnie şi opacităţi alveolare difuze – la examenul radiologic – care necesită terapie intensivă respiratorie.

Legătura cauzală între expunerea la pulberi, praf sau microclimatul specific, şi apariţia manifestărilor respiratorii, poate fi iniţial ignorată dar ulterior persoanele afectate recunosc uşor această relaţie. De obicei evitarea unei noi expuneri, permite dispariţia rapidă a manifestărilor respiratorii, fără tulburări reziduale.

Forma subacută apare insidios după mai multe săptămâni de expunere la nivele mici de alergen. Ea poate continua manifestările acute respiratorii, sau se poate constitui progresiv, cu tuse persistentă, dispnee progresivă, subfebră şi manifestări generale (slăbire, inapetenţă), sugerând tuberculoza pulmonară.

Forma cronică, mai rară, are manifestări de boală cronică pulmonară cu tuse, dispnee progresivă şi pierdere ponderală. Tulburările sunt asemănătoare cu emfizemul pulmonar sau fibrozele interstiţiale difuze. Cu progresia bolii, apar hipoxia, hipertensiunea pulmonară şi eventual insuficienţa cardiacă dreaptă.

O proporţie (20-40%) dintre pacienţii cu AAE în forma cronică au iniţial simptome de bronşită cronică, adesea fără densificări pulmonare la examenul radiologic standard toracic. Cum majoritatea pacienţilor cu AAE sunt nefumători şi nu au alte cauze pentru dezvoltarea bronşitei, apariţia unor manifestări clinice de acest tip trebuie considerate a fi rezultatul prezenţei unei AAE.

Simptomele şi semnele formelor acute, subacute şi cronice de AAE nu sunt specifice şi se aseamănă cu pneumoniile infecţioase, sarcoidoza, boli colagen-vasculare, reacţii pulmonare la medicamente sau fibroza interstiţială difuză idiopatică. Adesea numai istoricul unor episoade de boală repetitive şi stereotipe, apărând după expunerea într-un mediu particular, permite suspiciunea întemeiată de diagnostic de AAE pe care datele paraclinice o confirmă.

EXPLORĂRI PARACLINICE

1. **Explorarea biologică uzuală** este nespecifică şi arată leucocitoză şi limfopenie, după expunerea acută. De regulă sunt prezente modificări inflamatorii nespecifice (creşterea VSH, proteina C reactivă, imunoglobulinele serice).

2. **Explorarea pulmonară** necesită adesea metode de complexitate progresivă.

– *Examenul radiologic pulmonar* poate fi sugestiv. În forma acută, imaginea pulmonară poate fi normală, dacă manifestările clinice sunt uşoare şi tranzitorii. Mai adesea apar densităţi (opacităţi) difuze, incomplet delimitate, de tip alveolar, dispuse cu predilecţie în lobii inferiori sau microopacităţi miliare, granulare, în aceleaşi regiuni. Caracteristică este rezoluţia lor completă, rapidă, odată cu dispariţia manifestărilor clinice. Boala cronică realizează aspect de fibroză interstiţială, predominant în lobii superiori, cu densităţi nodulare sau reticulonodulare. Odată cu progresia sa apare aspect de „plămân în fagure de miere“ sau fibroză extensivă. Rareori se pot găsi adenopatii hilare şi revărsate pleurale mici sau pahipleurită.

– Modificările pulmonare din PH pot fi mai bine identificate prin *examenul CT*. În formele cronice, se găsesc multiplii noduli centrilobulari cu diametru de 2-4 mm, răspândiţi în câmpurile pulmonare, ca şi arii bine delimitate de hipertransparenţă (lobuli hiperinflaţi prin bronşiolele obstruate). În formele tipice, evoluate de AAE, imaginile obţinute prin CT seamănă cu cele întâlnite în fibroza interstiţială difuză idiopatică.

– *Explorarea funcţională respiratorie* arată o disfuncţie restrictivă, cu reducerea volumelor pulmonare, a complianţei şi capacităţii de difuziune (transfer al gazelor). Pot fi prezente hipoxemia (în special de efort) şi hipocapnia. Anomaliile funcţionale devin mai importante cu progresiunea bolii. În stadiile cronice, disfuncţia ventilatorie este mixtă.

Aproximativ 20-40% din pacienţii cu AAE au o creştere a reactivităţii căilor respiratorii, nespecifică, şi care poate fi corelată cu creşterea numărului de mastocite în plămân (şi eventual în lichidul LBA) sau cu injuria epiteliului bronşic. La o proporţie din pacienţi (5-10%) apar simptome astmatice, dar atât hiperreactivitatea bronşică cât şi astmul tind să scadă după încetarea expunerii la antigen.

– *Lavajul bronhoalveolar* este folosit din ce în ce mai mult, pentru evaluarea diagnostică. În lichidul de LBA se constată o limfocitoză (tipic de 40-80%), atunci când LBA se realizează la 5 zile sau mai mult după ultima expunere la antigen. În caz de expunere foarte recentă la antigen (< 48 ore), în lichidul de LBA se găsesc multe neutrofile. Limfocitoza în lichidul de LBA este predominant $CD3^+$ şi cu o creştere relativ a $CD8^+$, astfel încât raportul CD4/CD8 < 1. Multe din celulele $CD8^+$ exprimă CD57, marker al celulelor citotoxice şi de asemenea CD25 (receptor de IL-2) şi alţi markeri de activare. De asemenea concentraţia de IgA, IgM şi

IgC şi albumină este crescută în LBA, probabil ca rezultat al inflamaţiei pulmonare.

– *Biopsia pulmonară*, transbronşică sau pe cale chirurgicală este rareori indicată, pentru a diferenţia AAE de alte alveolite fibrozante sau leziuni granulomatoase. Aspectele histologice obţinute, deşi distinctive în faza acută, nu sunt patognomonice, astfel încât lavajul bronhoalveolar se dovedeşte mult mai folositor.

3. **Investigaţii imunologice**. Studiul precipitinelor serice faţă de antigenele suspectate reprezintă o etapă importantă de diagnostic biologic. Ele se pun în evidenţă prin imuno-electroforeză, prin dubla difuziune în geloză sau prin tehnici imuno-enzimatice. Precipitinele persistă mai multe luni după episodul acut, permiţând un diagnostic retrospectiv al afecţiunii. Prezenţa precipitinelor, într-un context clinic evocator are valoare diagnostică, dar ele indică în fapt numai expunerea la antigen şi nu prezenţa bolii. Testele cutanate, testele *in vitro* de hipersensibilitate mediată celular au valoare limitată. Când diagnosticul este îndoielnic, se pot folosi teste de provocare inhalatorii cu antigenele suspectate, dar numai în centre cu experienţă, întrucât reacţiile pozitive pot fi impredictive.

DIAGNOSTIC

AAE se bazează pe istoric, cu expunerea la un antigen cunoscut, pe tabloul clinico-radiologic, apărând într-un mod similar, rapid rezolutiv şi pe prezenţa de precipitine serice faţă de antigen. Prezenţa unui procent semnificativ de limfocite (>40%) în lichidul de LBA este sugestivă de pneumonită sau hipersensibilizare, deşi şi alte procese patologice pulmonare pot produce o limfocitoză similară. Deseori este nevoie să se elimine alte condiţii patologice, care produc un tablou radioclinic similar: edem pulmonar acut, determinări pulmonare în boli colagen-vasculare, pneumonii infecţioase cu etiologie particulară, determinări pulmonare induse de medicamente, aspergiloză alergică bronhopulmonară, alveolite fibrozante idiopatice sau secundare, pneumoconioză etc.

Forma acută a AAE se poate confunda cu sindromul toxic prin pulberi organice. Acesta urmează unei expuneri intense la pulberi organice, nu are o bază imunologică şi este produs de o endotoxină. Afecţiunea apare după o expunere intensă, cu febră tranzitorie, mialgii şi variabil simptome respiratorii. Spre deosebire de AAE examenul radiologic este normal, iar precipitinele serice sunt absente.

Unii autori au stabilit criterii majore şi minore de diagnostic pentru pneumonitele de hipersensibilizare (tabelul II). Diagnosticul este confirmat dacă pacientul îndeplineşte toate cele 3 criterii majore şi cel puţin 4 din criteriile minore; este necesară eliminarea altor boli care produc simptome similare. Aspectul radiologic pulmonar poate fi normal, dacă aspectul histologic pulmonar este compatibil cu pneumonita de hipersensibilizare.

TABELUL II

Criteriile de diagnostic pentru pneumonita de hipersensibilizare

Criterii majore

1. Istoric de expunere la un antigen corespunzător sau detectarea anticorpilor în ser
2. Simptome compatibile cu pneumonita de hipersensibilizare
3. Date compatibile cu pneumonita de hipersensibilizare la ex. Rx. toracic sau CT

Criterii minore

1. Raluri bazale bilateral
2. Scăderea capacităţii de difuziune
3. Hipoxemia arterială, în repaus şi efort
4. Ex. histologic pulmonar compatibil cu PH
5. Provocare naturală pozitivă
6. Limfocitoză în lichidul de LBA

PROGNOSTIC. TRATAMENT

Prognosticul variază în raport cu tipul clinic şi etiologic al pneumonitei de hipersensibilizare. Diferenţele de evoluţie sunt, foarte probabil, datorate tipului şi naturii expunerii (acute sau cronice). Eliminarea expunerii la antigenele incriminate reprezintă măsura terapeutică cea mai bună. Rezoluţia simptomelor şi modificărilor obiective se produce în câteva zile (pentru formele acute) sau, uneori, în câteva luni (pentru formele cronice). Modificările clinico-radiologice şi funcţionale avansate (fibroza pulmonară) nu mai sunt reversibile, chiar după eliminarea expunerii. Probabil o proporţie de 10-30% din pacienţi, dacă expunerea persistă, progresează spre fibroză pulmonară difuză, cu hipertensiune pulmonară, cord pulmonar şi deces prematur.

Antihistaminicele, bronhodilatatoarele şi hiposensibilizarea specifică nu sunt elemente terapeutice utile. Formele acute simple de boală se rezolvă spontan, prin eliminarea expunerii la alergen şi tratament simptomatic. În caz de manifestări acute severe se folosesc glucocorticoizi – prednison – 1 mg/kg/zi pentru 7-14 zile – şi oxigenoterapie. În formele subacute şi cronice se va folosi corticoterapie prelungită până la ameliorarea semnificativă funcţională şi radiologică (aprox. 4-6 luni). Glucocorticoizii inhalatori, antiinflamatoarele nesteroidiene şi imunomodulatorii sistemici nu au indicaţie în pneumonitele de hipersensibilizare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

COLEMAN A. şi colab. – Histologic diagnosis of extrinsic allergic alveolitis, Am. J. Surg. Pathol., 1988, 12, 514-518.

CURTIS J.L., SCHUYLER M. – Immunologically Mediated Lung Diseases – In: Textbook of Pulmonary Diseases, Ed. Baum G.L. şi colab., sixth edition, Lippincott Raven, 1998.

DRENT M. şi colab. – Bronchoalveolar lavage in extrinsic allergic alveolitis: effect of time elapsed since antigen exposure, Eur. Resp. J., 1993, 6, 1 276-1 281.

HUNNINGHAKE G.W., RICHERSON H.B. – Hypersensitivity pneumonitis and eosinophilic pneumonias. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, Ed. Fauci A.S. şi colab., 14th edition, McGraw-Hill, 1998.
KOKKARINEN J.I. şi colab. – Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary function in farmer's lung, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 145, 3-5.
ROSE C., KING T.E. – Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1992, 145, 1-7.

CAPITOLUL VIII

EOZINOFILIA PULMONARĂ

Prof. Dr. L. GHERASIM

Sindromul Löffler sau eozinofilia simplă pulmonară 220
Sindromul Löffler după administrarea unor medicamente 220
Pneumonia cronică eozinofilică 221
Aspergiloza bronhopulmonară alergică 221
Eozinofilia tropicală 222
Angeita alergică şi granulomatoasă Churg-Strauss 222
Sindromul hipereozinofilic 222
Bibliografie selectivă 223

Eozinofilia pulmonară sau pneumonitele cu eozinofile grupează mai multe tipuri de afecţiuni care au în comun infiltrate pulmonare, frecvent descoperite radiologic, asociate cu eozinofilie sanguină. Reacţia eozinofilică, pulmonară şi sanguină reprezintă, cel mai adesea, un răspuns imunologic modificat faţă de agenţi exogeni alergeni şi infecţioşi. Bolile bine caracterizate, însoţite de eozinofilie, ca de exemplu chistul hidatic pulmonar şi boala Hodgkin, nu fac parte din acest grup nosologic. De asemenea nu aparţin acestui grup alveolitele alergice extrinseci (pneumonitele prin hipersensibilizare), care deşi sunt produse prin mecanisme imune şi se însoţesc de modificări infiltrative pulmonare, nu au eozinofilie periferică.

Afecţiunile care intră în grupul eozinofiliei pulmonare sunt destul de diferite ca etiologie, manifestări clinice, interesarea altor organe şi aparate, evoluţie. Lista principalelor tipuri se găseşte în tabelul I.

TABELUL I

Principalele tipuri de eozinofilie pulmonară

1. Sindromul Löffler
2. Pneumonitele eozinofilice induse prin medicamente
3. Pneumonia cronică eozinofilică
4. Aspergiloza alergică bronhopulmonară
5. Eozinofilia tropicală
6. Angeita alergică şi granulomatoasă Churg-Strauss
7. Sindromul hipereozinofilic

O clasificare utilă din punct de vedere didactic, bazată în special pe criterii clinice, împarte eozinofiliile pulmonare în 3 grupe, deşi între ele sunt posibile suprapuneri:

1. *Eozinofilii pulmonare cu exsudate alveolare, fără afectare de căi aeriene:* aici sunt incluse sindromul Löffler şi infiltratele pulmonare eozinofilice produse prin medicamente cât şi pneumonia clasică eozinofilică.

2. *Eozinofilia pulmonară cu exsudat alveolar şi boală de căi aeriene*: în acest caz sunt prezente afectarea parenchimului pulmonar prin infiltrat eozinofilic, cât şi obstrucţia de căi aeriene. Aspergiloza alergică pulmonară şi eozinofilia tropicală sunt exemple clasice în acest grup, deşi obstrucţia de căi aeriene se poate întâlni şi în grupul următor.

3. *Eozinofilia pulmonară cu angeită şi granulomatoză*: în acest grup se clasifică afecţiunile caracterizate prin infiltrate pulmonare cu eozinofile şi manifestări sistemice; obstrucţia de căi respiratorii poate să fie prezentă sau nu. Aparţin acestui grup angeita alergică şi granulomatoasă (Churg-Strauss) şi sindromul hipereozinofilic, dar şi unele cazuri de granulomatoază bronhocentrică şi granulomatoză Wegener.

Vor fi prezentate sintetic o parte din afecţiunile care sunt grupate sub termenul generic de eozinofilie pulmonară.

1. **Sindromul Löffler sau eozinofilia simplă pulmonară** se caracterizează prin infiltrate pulmonare tranzitorii, eozinofilie sanguină uşoară (de obicei sub 20%) şi manifestări clinice minime.

Cauza cea mai frecventă a sindromului este reprezentată de o reacţie alergică la unii paraziţi, care produc un număr de substanţe care sunt puternic alergenice sau au diseminare pulmonară. Lista acestor paraziţi include *Ascaris lumbricoides, Ankylostoma, Trichuris trichiura, Taenia* şi *Strongiloides.*

Modificările patologice, rareori surprinse, constau din focare de alveolită exsudativă, cu multe eozinofile. Alveolita are durată scurtă (zile sau maxim 3 săptămâni) şi poate fi migratorie.

Manifestările clinice sunt mai totdeauna absente şi infiltratele pulmonare sunt o descoperire radiologică. Pacienţii pot fi subfebrili şi prezintă manifestări de catar al căilor respiratorii, tuse, expectoraţie galbenă (cu eozinofile) sau alte manifestări alergice. Simptomele şi semnele clinice – dacă sunt prezente – dispar în câteva zile.

Examenul radiologic evidenţiază leziuni infiltrative omogene, cu margini imprecise, nesistematizate, unice sau multiple, unilateral sau bilateral, relativ rapid regresive (în zile sau 1-3 săptămâni). Aspectul radiologic sugerează diagnosticul de tuberculoză, pneumonită bacteriană sau infarct pulmonar, dar existenţa unei eozinofilii sanguine, în general sub 20%, orientează diagnosticul.

Tratamentul sindromului Löffler este nespecific şi cel mai adesea nenecesar. În caz de dovedire a infestării parazitare se va face tratament antiparazitar. Dacă manifestările pulmonare sunt prelungite şi recurente, se poate indica corticoterapie de scurtă durată.

2. Manifestări clinice, radiologice şi biologice similare cu *sindromul Löffler* produs de paraziţi, se întâlnesc după **administrarea unor medicamente**.

Unii autori vorbesc în aceste cazuri de sindrom Löffler produs prin medicamente. În ambele situaţii etiologice evoluţia este de scurtă durată şi mecanismul de producere alergic. Medicamentele cel mai frecvent implicate sunt: nitrofurantoina, acidul para-aminosalicilic, clorpropamida, sulfamidele, aspirina, carbamazepina, metotrexatul, naproxen, diclofenac, antidepresante triciclice. În ultimul timp, L-triptofanul folosit pentru tratamentul insomniilor a fost identificat a produce eozinofilie cu infiltrate pulmonare.

Apariţia infiltratelor pulmonare după medicamente nu necesită măsuri terapeutice speciale, în afara suspendării medicamentului şi eventual corticoterapie de scurtă durată.

3. **Pneumonia cronică eozinofilică** este un sindrom asemnător cu eozinofilia simplă pulmonară, de care se deosebeşte prin durata îndelungată (peste 1 lună) a leziunilor pulmonare. Acestea constau din infiltrate alveolare cu eozinofile, dar şi cu macrofage, limfocite, neutrofile şi chiar celule gigante.

Tabloul clinic se întinde pe o perioadă de mai multe săptămâni sau luni şi asociază: febră sau subfebră, pierdere ponderală, tuse, adesea expectoraţie care conţine eozinofile şi chiar dispnee şi hipoxie, când afectarea pulmonară este extensivă. Examenul clinic poate fi sărac sau poate releva crepitaţii pulmonare localizate, ca expresie a unei condensări pulmonare. Uneori se pot asocia manifestări sistemice: edem angioneurotic, sau alte elemente de atopie (rinită, sinuzită), necroză focală cutanată, hepatosplenomegalie, revărsat pleural cu eozinofile.

Radiologia relevă de obicei modificări mai extensive decât examenul clinic: opacitate cu aspect aparent segmentar (de unde termenul de pneumonie eozinofilică); opacităţi omogene nesistematizate, de obicei periferice, uneori recurente; opacităţi care realizează aspect de „imagine fotografică negativă de edem pulmonar". Modificările radiologice durează mai multe săptămâni sau luni, sugerând iniţial tuberculoza sau neoplasmul diseminat, dar eozinofilia sanguină persistentă – peste 10%, dar uneori în jur de 50% – orientează diagnosticul.

Tratamentul indicat este cu corticosteroizi, în doze medii (iniţial prednison 0,5-0,75 mg/kg/zi), pentru perioade prelungite (minim câteva luni), până la dispariţia tuturor manifestărilor clinice, radiologice şi biologice. Răspunsul la tratament este rapid, dar pot adesea apărea recăderi la întreruperea corticoterapiei.

4. **Aspergiloza bronhopulmonară alergică** realizează o formă specială de astm bronşic, în care sunt asociate astmul bronşic, infiltrate pulmonare eozinofilice şi bronşiectazii proximale. Afecţiunea este produsă de infestarea pulmonară cu *Aspergillus fumigatus* şi de o hipersensibilizare mediată prin IgE (vezi capitolul "Astmul bronşic"). Aspectele cele mai importante, necesare pentru diagnostic sunt: 1) eozinofilie intensă în sânge şi spută; 2) wheezing şi infiltrate pulmonare tranzitorii; 3) reacţii cutanate de tip I şi III la *A. fumigatus*; 4) culturi din spută pozitive pentru *A. fumigatus* (în 50% din cazuri); 5) prezenţa în dopurile din expectoraţie de micelii fungice; 6) prezenţa în ser de precipitine, anticorpi anti *A. fumigatus*; 7) prezenţa de bronşiectazii centra-

le; 8) creşterea importantă în ser de IgE, în special după episoadele de pneumonită eozinofilică.

5. **Eozinofilia tropicală** este o condiţie patologică întâlnită la tropice (Asia de Sud, Africa, America de Sud) caracterizată prin obstrucţie de căi aeriene (de tip astmatic), modificări parenchimatoase pulmonare şi eozinofilie periferică importantă. *Etiologia* acestui sindrom este parazitară (microfilarii), cel mai frecvent agent întâlnit fiind *Wuchereria bancrofti*. Manifestările pulmonare şi generale reprezintă un răspuns alergic la infestarea parazitară.

Clinic bolnavii au tuse persistentă, accese de dispnee de tip astmatic şi modificări la examenul fizic care sugerează un astm cu componentă parenchimatoasă difuză. În unele cazuri de eozinofilie tropicală, radiodensităţile pulmonare pot fi minime şi la bolnavi predomină limfadenopatia şi eozinofilia. Caracteristic pentru eozinofilia tropicală sunt creşterea foarte importantă a eozinofilelor în sângele periferic (aprox. 3 000/mm^3) titruri mari de anticorpi antifilarie şi creşterea extremă a IgE serice (aprox. 1 000 ng/ml). *Examenul radiologic,* iniţial sărac, arată pe lângă semne de hiperinflaţie pulmonară variabilă, modificări infiltrative bilaterale, care pot fi confluente. În afara unui tratament specific, în timp dispneea devine continuă – prin obstrucţie ireversibilă de căi respiratorii şi fibroză pulmonară – şi apar semne de insuficienţă respiratorie şi cord pulmonar. Eozinofilia sanguină periferică este importantă (cel puţin 20%) şi testele funcţionale pulmonare arată modificări mixte, obstructive şi restrictive.

Tratamentul este eficient în cazul bolii recent descoperite. Se administrează dietilcarbamazine, în doză zilnică orală de 6-8 mg/kg, pentru câteva săptămâni.

6. **Angeita alergică** şi **granulomatoasă Churg-Strauss** este o vasculită sistemică cu determinări variate (plămân, tegumente, sistem nervos), însoţită de manifestări de astm bronşic, modificări parenchimatoase pulmonare (inconstant) şi eozinofilie sanguină (vezi capitolul „Manifestări pulmonare în boli de colagen şi vasculite sistemice").

7. **Sindromul hipereozinofilic** idiopatic se caracterizează prin semne şi simptome sugerând o afectare multisistemică (inimă, sistem nervos, plămân, ficat, splină etc.), hipereozinofilie sanguină persistentă (peste 1500/mm^3) şi absenţa unor cauze cunoscute de eozinofilie.

Modificarea patologică principală este constituită de o infiltraţie difuză cu eozinofile în diverse organe (plămân, inimă, ficat, splină, sistem nervos etc.) şi măduva osoasă. Afecţiunea pare a fi o manifestare a proliferării policlonale sau monoclonale a eozinofilelor. Leziunile tisulare în diverse organe sunt produse de componentele secretorii ale eozinofilelor, în special proteine cationice, peroxidaze şi neurotoxine.

Manifestările clinice sunt extrem de variate. La aproape toţi bolnavii se găsesc semne de afectare cardiacă, cu sufluri nou apărute, disfuncţie ventriculară până la insuficienţă cardiacă manifestă, aritmii şi modificări electrocardiografice. Afectarea pulmonară interstiţială se întâlneşte la aproape 50% din bolnavi, dar ea poate fi mascată de complicaţii tromboembolice sau pleu-

rale. Afectarea sistemului nervos poate fi severă, manifestată prin confuzie, delir, demenţă sau comă. Se mai pot întâlni: anorexie, pierdere ponderală, prurit, hepatosplenomegalie, neuropatii periferice.

Explorările de laborator identifică mai totdeauna anemie şi constant eozinofilie peste 1500/mm^3. Eozinofilia este progresivă. Examenul măduvei osoase găseşte eozinofilie, dar fără alte modificări specifice.

Frecvent în sânge se constată prezenţa de complexe imune circulante, hipergamaglobulinemie şi creşterea IgE.

Evoluţia afecţiunii este severă, mai puţin din cauza determinărilor pulmonare, cât mai ales datorită afectării cardiace (fibroză endomiocardică, care cuprinde şi valvele). Afectarea sistemului nervos este de asemenea progresivă, ducând la encefalopatie, polineuropatie şi stroke. Supravieţuirea depăşeşte câţiva ani.

Tratamentul cu corticosteroizi şi/sau hidroxiuree trebuie încercat la toţi bolnavii; rezultatele pot fi favorabile la aproape 1/3 din cazuri. La pacienţii care nu au răspuns la corticosteroizi plus hidroxiuree, s-au mai încercat cu rezultate variabile: metotrexat, ciclofosfamidă, etoposride, alfa-interferon, leukafereză.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ALLEN J.N. et al. – Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, 1989, 321, 569-574.

CURTIS L.J. et al. – Immunologically mediated lung disease. În „Textbook of Pulmonary Diseases" Ed by Baum A.L. et al., sixth edition, Lippincott-Raven, 1998.

WARDLAW A.J. et al. – Eosinopenia and eosinophilia în „Williams Hematology", Ed. by E. Beutler et al, fifth edition, Mc Graw-Hill, 1995.

CAPITOLUL IX

PNEUMOPATII INTERSTIŢIALE DIFUZE FIBROZANTE

Conf. Dr. OVIDIU BERCEA, Prof. Dr. L. GHERASIM

Generalităţi. Cadrul nosologic 225
Etiologie şi clasificare 226
Patogeneză 228
PIDF de cauză necunoscută 229
Fibroza pulmonară idiopatică 229
Epidemiologie 229
Morfopatologie 230
Patogeneză 231
Fiziopatologie 232
Tablou clinic 234
Explorări paraclinice 234
Forme particulare ale FPI 237
Evoluţie şi prognostic 237
Tratament 238
Fibroza pulmonară în sarcoidoză 240
Fibroza pulmonară în colagenoze 240
Histiocitoza X 242
PIDF de cauză cunoscută 243
Pneumoconioze minerale 243
PIDF prin noxe chimice 244
Radiaţii ionizante 245
Diagnosticul PIDF 248
Evoluţia, complicaţiile şi prognosticul PIDF 252
Tratamentul PIDF 253
Bibliografie selectivă 254

GENERALITĂŢI. CADRUL NOSOLOGIC

Pneumopatiile interstiţiale difuze reprezintă un grup de afecţiuni care au în comun leziuni complexe, de obicei evolutive, care cuprind peretele alveolar, ţesutul perialveolar (septurile) şi alte structuri adiacente. Procesele lezionale afectând preponderent interstiţiul pulmonar şi însoţite de grade variate de alveolită, au tendinţe spre fibroză pulmonară difuză, deseori mutilantă şi generatoare de insuficienţă respiratorie.

Afecţiunile care produc pneumopatii interstiţiale difuze sunt extrem de diverse şi numeroase (tabel I); unele sunt relativ acute (de ex. infecţioase, în sindroamele microvasculare etc.), dar la majoritatea debutul este insidios sau nu se poate preciza, ele apărând clinic ca boli cronice. În etapa de boli constituite leziunea morfologică predominantă este de fibroză pulmonară difuză, de unde şi denumirea de „pneumopatii interstiţiale difuze fibrozante" (PIDF). Întrucât alveolita este cel mai frecvent leziunea iniţială şi evoluţia acesteia este spre fibroză pulmonară, unii autori mai folosesc şi termenul de „alveolită fibrozantă".

TABELUL I

Pneumopatii infiltrative difuze

a. *infecţioase*[1]
virale
bacteriene
parazitare
fungice
b. *prin noxe inhalatorii*
gaze
vapori
fumuri
pulberi
c. *neoplazice*[2]
d. *sindroame microvasculare*
edeme lezionale[3]
edeme de stază[4]
hemoragii alveolare[5]
e. *pneumopatii interstiţiale difuze fibrozante*
f. *boli rare*[6]

[1] Gripă, *Cytomegalovirus*, SIDA, *M. tuberculosis*, *Staph. aureus*, *M. pneumoniae*, *Pneumocystis carinii* etc.

[2] Carcinom bronhoalveolar, limfangite carcinomatoase, limfoame maligne ş.a.

[3] Sindromul detresei respiratorii acute a adultului (agenţi toxici, şoc, embolii grase, septicemii ş.a.).

[4] Stenoză mitrală, insuficienţă ventriculară stângă, insuficienţă renală ş.a.

[5] Sindrom Goodpasture, hemosideroză idiopatică ş.a.

[6] Limfangiomiomatoză, scleroză tuberoasă, amiloidoză pulmonară, proteinoză alveolară, microlitiază alveolară, bronşiolită obliterantă ş.a.

Indiferent însă de natura evolutivă a bolii, fibroza păstrează în PIDF caracterul patologic general de proces de reparaţie al unor injurii tisulare preexistente. În acest sens pledează faptul că invariabil ea este precedată de modificări alterative şi reacţionale (inflamatorii) ale plămânului distal (alveolită).

Dacă injuria tisulară iniţială este limitată în timp, fibroza exprimă un proces de reparaţie normală, analog cicatrizării unei plăgi cutanate. Sechelele funcţionale au caracter stabil, dar uneori pot fi severe (insuficienţă respiratorie cronică).

De multe ori însă persistenţa sau repetarea acţiunii agentului etiologic ca şi posibila intervenţie a unor mecanisme autoimune de întreţinere imprimă fibrozei caracterul unui proces de reparaţie excesiv şi fizionomia unei adevărate „boli fibroproliferative“ cu evoluţie progresivă şi letală.

ETIOLOGIE ŞI CLASIFICARE

Peste 150 de agenţi etiologici ai PIDF pot fi identificaţi prin examen clinic şi teste paraclinice adecvate, dar, în practică, în aproximativ 2/3 din cazuri cauza primară a bolii rămâne necunoscută.

Printre PIDF de **cauză necunoscută** (tabelul II), **fibroza pulmonară idiopatică** (FPI) ocupă o poziţie singulară, de boală afectând exclusiv plămânii, în timp ce restul afecţiunilor din acest subgrup au, cu puţine excepţii, caracter general (sistemic) cu localizări multiple (colagenoze, vasculite, sarcoidoză ş.a.).

TABELUL II

PIDF de cauză necunoscută

Fibroza pulmonară idiopatică[1]
Sarcoidoza
Colagenoze
Scleroză sistemică difuză (sclerodermie)
Artrită reumatoidă
Dermato-polimiozită
Sindrom Sjögren
Boală mixtă a ţesutului conjunctiv
Histiocitoza X
Alte[2]

[1] *Sinonime*: alveolita fibrozantă criptogenică, pneumonia interstiţială cronică, fibroza interstiţială difuză a plămânilor, sindromul Hamman-Rich (forme cu evoluţie rapidă).

[2] Hemosideroza idiopatică a adultului, sindromul Goodpasture, bronşiolita obliterantă cu pneumonie fibrozantă (BOOP), microlitiaza alveolară, SIDA.

În subgrupul PIDF de **cauză cunoscută** (tabelul III) sunt incluse: pneumopatii de hipersensibilizare (alveolite alergice extrinseci) şi unele pneumoconioze minerale, pneumopatii prin noxe chimice, pneumopatii iatrogene şi tulburări ale microvascularizaţiei pulmonare (edeme).

TABELUL III

PIDF de cauză cunoscută

1. *Pneumopatii de hipersensibilizare*
Plămânul de fermier
Boala crescătorilor de păsări
Boala crescătorilor de ciuperci
Alveolita prin pulbere de hipofiză
Alveolita de climatizor etc.
2. *Pneumoconioze minerale*
Asbest
Siliciu
Talc
Argilă
Fier
Aluminiu
Tungsten
Beriliu
3. *Pneumopatii toxice chimice*
Oxigen
Vapori de mercur

TABELUL II *(continuare)*

Fum de beriliu
Oxizi de azot
Paraquat (ingestie) etc.

4. *Pneumopatii medicamentoase*
   Bleomicină
   Alkilanţi (Busulfan, Ciclofosfamidă)
   Nitrosuree (BCNU)
   Nitrofurantoin
   Fenitoin
   Methotrexat
   Amiodaron etc.
5. *Radiaţii ionizante*
6. *PIDF acute şi subacute*
   a) *acute* (sindromul detresei respiratorii acute a adultului: viroze, şoc, pneumonii de aspiraţie, embolii grase, septicemii etc.)
   b) *subacute*
      infecţii (viroze, tuberculoză)
      medicamente
      toxice chimice
      antigeni

PATOGENEZĂ

În toate varietăţile de PIDF există o etapă *iniţială* de injurie tisulară, produsă de agenţi etiologici ajunşi în plămânul pe cale inhalatorie sau sanguină.

Această etapă poate fi surprinsă în formă „pură" în injuriile *acute* produse de unii agenţi (infecţii, intoxicaţii, antigeni), injurii care dau naştere tabloului *„lezării alveolare difuze"*. Tabloul exprimă pe plan morfologic şi clinic suferinţa acută a epiteliului alveolar şi endoteliului capilar. Permeabilizarea bruscă şi intensă a endoteliului capilar are ca rezultat *„edemul lezional"* interstiţial şi, în parte, endoalveolar, însoţit uneori de hemoragii alveolare. Distrugerea epiteliului alveolar afectează preponderent pneumocitele II (alterare, necroză, descuamare), conducând la formarea de membrane hialine pe pereţii alveolari, colaps alveolar prin deficit de surfactant şi alterări ale membranei bazale. Tabloul clinic este de regulă cel al unei insuficienţe respiratorii acute, deseori letale.

Procesul fibrogenetic apare şi se dezvoltă foarte rapid prin migraţia şi proliferarea celulelor mezenchimale în interstiţiu, dereglarea homeostaziei matricei conjunctive şi sinteza dezordonată şi excesivă de colagen.

În PIDF cu evoluţie *cronică* etapa agresiunii iniţiale nu poate fi de regulă identificată. Elementul esenţial este în momentul diagnosticului, o stare inflamatorie cronică a structurilor pulmonare distale pentru care s-a adoptat denumirea de „alveolită". Ea are drept principală caracteristică infiltrarea interstiţiului şi lumenului alveolar cu un mare număr de celule inflamatorii

şi imune, celule al căror tip şi proporţie variază în funcţie de contextul etiopatogenic.

Faza alveolitică a procesului precedă şi include fibroza difuză, în sensul că reacţia inflamatorie amplifică agresiunea iniţială prin acţiunea citotoxică a celulelor inflamatorii şi în acelaşi timp modulează reparaţia tisulară reglând acumularea de celule mezechimale care sintetizează matricea extracelulară.

Macrofagele alveolare par a deţine un rol preponderent în modularea proceselor fibrogene, ele fiind capabile să producă o întreagă serie de citokine active asupra celulelor mezenchimale (mitogeneză, chemotaxie, sinteza colagenului etc.).

Unele varietăţi de PIDF au deseori o *evoluţie progresivă,* procesul fibros sfârşind prin a dezorganiza arhitectura normală a plămânului şi, implicit, a amputa sever şi ireversibil funcţia respiratorie. În această categorie intră multe din PIDF de cauză necunoscută (FPI, sarcoidoza, histiocitoza X etc.), dar şi unele cu cauze cunoscute (pneumoconioze, alveolite alergice). În astfel de cazuri progresiunea procesului morbid a fost atribuită persistenţei sau recurenţei acţiunii agentului etiologic, intervenţiei mecanismelor autoimune şi/sau factorilor de teren (genetici) care imprimă procesului fibrogen o intensitate disproporţionată faţă de cauza declanşantă.

PIDF DE CAUZĂ NECUNOSCUTĂ

FIBROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Fibroza pulmonară idiopatică (FPI) este prototipul de fibroză pulmonară de cauză necunoscută. Iniţial a fost descrisă de Hamman şi Rich, de unde şi denumirea de sindrom Hamman-Rich; în prezent acest termen este rezervat cazurilor de pneumonită interstiţială acută (PIA), afecţiune care are o evoluţie rapid progresivă spre fibroză.

În prezent se consideră că FPI este o formă de PIDF de cauză necunoscută, care afectează exclusiv plămânul, caracter.izată prin leziuni inflamatorii de alveolită, precedând şi inducând fibroza difuză alveolară şi interstiţială; fibroza are caracter progresiv, mutilant şi conduce la insuficienţă respiratorie, de regulă letală.

Epidemiologie. În comparaţie cu alte boli bronhopulmonare cronice (bronşita cronică, emfizemul pulmonar, tuberculoza etc.) FPI este o boală rară. Prevalenţa sa este estimată în SUA, la aprox. 3-5/100 000 locuitori, deşi în alte regiuni prevalenţa este mult mai mare. FPI ar reprezenta aprox. 45-50% din totalul PIDF.

Deşi este considerată „idiopatică“ la peste 70% din pacienţi fumatul este prezent şi la aproape 40% se regăseşte în antecedente o infecţie de tip viral. Nu există probe care să implice o infecţie în etiologia bolii, dar fumatul poate fi un factor de risc plauzibil, având în vedere efectele acestuia asupra plă-

mânului: alterarea funcţiei imunitare, reducerea *clearance*-ului agenţilor inhalaţi, creşterea permeabilităţii epiteliului respirator, hipersecreţia bronşică etc.

MORFOPATOLOGIE

Studiile necropsice evidenţiază numai aspectele finale, complexe şi dominate de alterarea fibrotică a arhitecturii pulmonare, uneori asociate cu modificări inflamatorii acute prin complicaţii infecţioase.

Macroscopic se înregistrează aspectul de „plămân mic", densificat sau dur, cu pleură moderat îngroşată şi suprafaţă neregulată, cirotică, prezentând pe secţiune semne de fibroză extinsă, în parte mutilantă şi de transformare fibrochistică, evocând aspectul de „fagure de miere". Fibroza ocupă adesea peste 20% din volumul pulmonar.

Aspectele microscopice au putut fi definite prin studii efectuate pe biopsiile pulmonare, efectuate în scop diagnostic. Leziunile identificate includ practic toate structurile pulmonare: peretele alveolar şi pneumocitele de tip I şi II, structura interstiţială (componentele sale celulare şi noncelulare), endoteliul capilar. Leziunile sunt distribuite inegal în unităţile respiratorii şi se găsesc în etape diferite de evoluţie, de la inflamaţie la fibroză.

În fazele precoce epiteliul alveolar prezintă hiperplazie, descuamare şi necroză. Lumenul alveolar conţine exsudat fibrinos sau proteinaceu, iar pe pereţii alveolelor se formează uneori membrane hialine. Infiltraţia celulară a pereţilor alveolari conţine limfocite, plasmocite, mononucleare, celule gigante şi eozinofile, natura şi proporţia acestor celule variind de la un caz la altul. Fibroza interstiţială este constant prezentă dar în grade variate, la început cu predominanţă celulară (fibroblaşti mari), iar mai târziu cu predominenţa fibrelor de colagen (fibroză). Patul capilar al septelor alveolare dispare progresiv prin fibroză.

Severitatea tabloului histologic variază de la un caz la altul şi, la acelaşi caz, de la o regiune a plămânului la alta, mergând de la simple îngroşări ale pereţilor alveolari, cu sau fără umplere de celule şi material celular a lumenului alveolar, dar cu păstrarea texturii alveolare până la distorsionarea sau dispariţia arhitecturii pulmonare şi transformarea ei fibrochistică („fagure de miere") prin obliterarea alveolelor şi dilatarea chistică a bronhiolelor supraalveolare. Leziuni bronşitice exsudative cu tendinţă la organizare se pot asocia leziunilor alveolare realizând tabloul unei bronşiolite obliterante.

Elementele esenţiale ale procesului morbid sunt în ordine cronologică: alveolită focală cu îngroşarea prin edem şi celularizare a pereţilor alveolari; pierderea de pneumocite I, proliferarea pneumocitelor II, migrarea epiteliului bronhiolar în alveole; pierderea de septe alveolare şi capilare sanguine şi îngroşarea pereţilor căilor respiratorii distale şi a arterelor; expansiunea matricei interstiţiale prin acumularea de fibre de colagen răsucite şi distorsionate, precum şi de celule (fibroblaşti, fibre musculare netede) însoţită de îngroşarea membranelor bazale (fibroză).

În prezent sunt descrise cel puţin 3 tipuri histologice de FPI: 1) *pneumonita interstiţială descuamativă*; 2) *pneumonita interstiţială uzuală*; 3) *pneumonita interstiţială acută*.

Pneumonita interstiţială descuamativă se caracterizează prin inflamaţie mică a interstiţiului alveolar, relativa prezervare a arhitecturii alveolare şi prezenţa unui mare număr de macrofage în spaţiul alveolar.

În *pneumonita interstiţială uzuală*, peretele alveolar este îngroşat cu celule inflamatorii şi ţesut conjunctiv. După mulţi autori, cele două tipuri histologice ar reprezenta etape diferite ale aceluiaşi proces patogen: alveolita descuamativă ar traduce un stadiu precoce al procesului patologic din FPI sau o modalitate particulară de răspuns a plămânului la injurii şi nu o entitate morbidă autonomă.

În *pneumonita interstiţială acută* se produc modificări microscopice care seamănă cu cele din sindromul de detresă respiratorie a adultului. Celulele epiteliale şi endoteliale sunt modificate, se constituie membrane hialine intraalveolare, interstiţiul septal este lărgit, prin edem şi proliferare fibroblastică, fără depunere extensivă de colagen. Leziunile sunt uniforme şi difuze, diferit de ceea ce se întâlneşte în FPI. Ulterior se produce proliferarea pneumocitelor şi dezvoltarea fibrozei în câteva săptămâni; în final se constituie un aspect de plămân „în fagure", aspect histologic identic cu cel întâlnit în FPI.

Modificările morfologice din FPI pot fi apreciate prin studiul citologic al lichidului de lavaj bronhoalveolar. La bolnavii netrataţi se găseşte o citologie caracteristică, care este utilizată în diagnosticul pozitiv al FPI: a) creşterea globală a numărului de celule recoltate, b) creşterea semnificativă a procentului neutrofilelor peste 10% („alveolită cu neutrofile") şi c) creşterea frecventă a procentului eozinofilelor. Pe fondul hipercelularităţii globale este de notat creşterea în cifră absolută a macrofagelor şi limfocitelor. Tabloul citologic este astfel diferit de condiţiile normale (tabelul IV).

TABELUL IV

Citologia lichidului de lavaj bronhoalveolar (valori normale)

Total:	~10 × 10^6 celule (nefumători)*	
	>85%	macrofage
	<15%	limfocite
	<3%	neutrofile
	<0,5%	eozinofile
	<0,5%	bazofile mastocite

* La fumători: numărul total de celule este mai mare (× 2 sau mai mult), procentual macrofagele rămân practic nemodificate, limfocitele scad, iar neutrofilele şi eozinofilele cresc.

PATOGENEZĂ

Cercetările citologice, imunologice, imunochimice şi histopatologice au fundamentat ipoteza patogenezei imune a FPI, în prezent larg acceptată.

În FPI un antigen necunoscut, stimulează producerea de imunoglobuline (IgG) de către limfocitele B locale. Complexele imune rezultate activează macrofagele alveolare. Modificările tisulare sunt predominant mediate de către macrofage şi neutrofile. La fel ca în toate procesele imunologice, limfocitele joacă un rol important în cascada inflamatorie.

Monofagele se găsesc în număr crescut şi în stare de activitate la nivelul spaţiilor alveolare şi interstiţiului. Stimulul responsabil de activarea macrofagelor este reprezentat, foarte probabil, de complexele imune. Macrofagele lezează direct structurile pulmonare prin producerea de radicali liberi de oxigen şi eliberează produşi chemotactici pentru neutrofile (leucotriene B4) şi citokine proinflamatorii (IL-1 beta şi TNF alfa). În acelaşi timp macrofagele induc şi stimulează fibroza prin eliberarea de mediatori cu acţiune asupra fibroblaştilor. Recrutarea, proliferarea şi stimularea acţiunii acestora este mediată de PDGF (*platelet-derived growth factor*), fibronectină, IGF (*insulin-like growth factor*).

Neutrofilele au de asemenea un rol patogenic în FPI. Ele eliberează oxidanţi şi proteinaze (colagenoze), care acţionează destructiv local asupra componentelor celulare şi acelulare ale parenchimului pulmonar. În FPI, neutrofilele reprezintă până la 20% din elementele celulare în LBA.

Limfocitele reprezintă elementele celulare predominante observate la examenul histopatologic, din biopsiile pulmonare chirurgicale, chiar şi atunci când neutrofilele sunt numeroase în lichidul LBA. În interstiţiu limfocitele sunt de tip I, în principal CD8+ şi prezintă numeroase stigmate de activitate. Factorii care activează celulele T sunt neprecizaţi: celulele T activate produc citokine care stimulează proliferarea fibroblastelor şi creşterea sintezei de colagen.

La fel ca şi cauza primară, substratul dereglării răspunsului fibrogen în FPI rămâne necunoscut. Există opinia după care boala afectează o proporţie relativ redusă de persoane cu anumite particularităţi ale răspunsului imun, la care alveolita progresează şi se autoîntreţine prin *mecanisme autoimune*. În acest sens pledează faptul că 10-20% din FPI se asociază cu boli autoimune (colagenoze) şi că la bolnavii cu FPI apar frecvent în sânge factorul reumatoid, factorul antinuclear şi anticorpi fixatori de complement. Sub acest aspect, rolul factorilor *genetici* este încă neclar. Sunt semnalate cazuri de FPI familiale care sugerează o transmisie autosomal dominantă cu penetranţă incompletă. Boala a fost identificată şi la gemeni homozigoţi care au trăit separat din copilărie, ceea ce face improbabil rolul noxelor exogene. Încercările de a se identifica relaţii între HLA şi FPI nu au condus la rezultate concludente.

FIZIOPATOLOGIE

Anomaliile structurale determinate de PIDF antrenează perturbări importante ale funcţiei respiratorii a plămânului. Caracteristice sunt sub acest

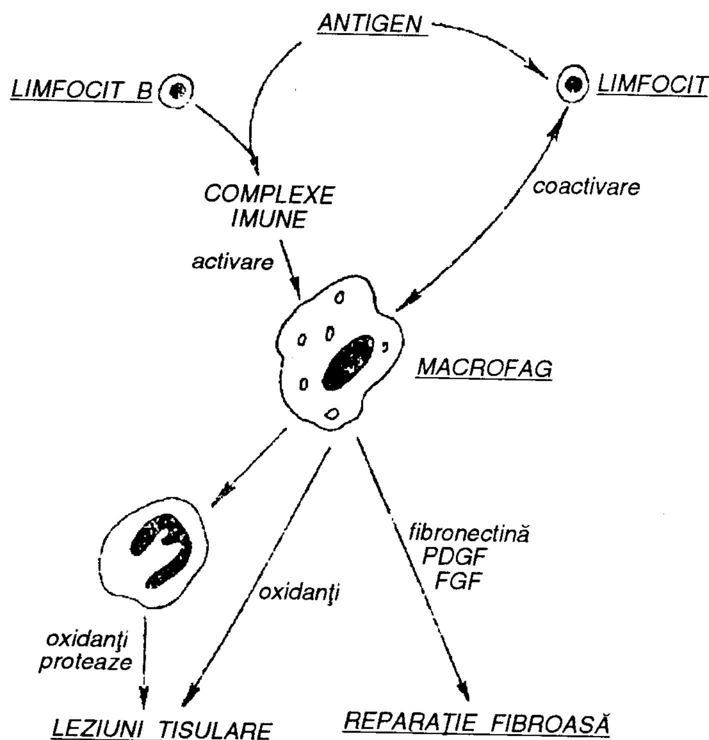


Fig. 1. – Formarea granulomului.

aspect: restricţia ventilatorie, rigiditatea pulmonară şi reducerea difuziunii gazelor prin membrana alveolocapilară.

Restricţia ventilatorie este rezultatul scăderii distensibilităţii plămânului, a obliterării unor spaţii alveolare şi în parte a dispariţiei surfactantului alveolar. Datorită faptului că tracţiunea fibroasă tinde să dilate lumenul căilor aerifere, sindromul spirografic are caracter *restrictiv „pur" cu raport VEMS/CV normal* sau chiar crescut.

Îngroşarea membranei alveolo-capilare şi restrângerea spaţiului alveolar alterează proprietăţile elastice ale parenchimului pulmonar care tinde să devină rigid (recul elastic crescut).

Transferul gazelor prin membrana alveolo-capilară este redus, precoce şi constant, prin micşorarea suprafeţei de schimb gazos, iar în cazurile avansate şi prin amputarea patului capilar pulmonar (timp de contact aer/sânge redus).

Hipoxemia de efort este o anomalie precoce reprezentând la început rezultatul inegalităţii raporturilor ventilaţie/perfuzie, reflex al neuniformităţii alterărilor structurale. Ea este agravată ulterior de tulburările de difuziune şi de şuntul sanguin dreapta-stânga. Cu timpul hipoxemia devine permanentă şi

se poate însoţi de hipercapnie. Reducerea severă a patului capilar poate conduce la hipertensiune pulmonară şi la cord pulmonar cronic, decompensat în stadiile avansate.

Hiperventilaţia de repaus, caracteristică FPI, este explicată prin stimularea căilor nervoase proprioceptive de către remanierile structurii pulmonare.

Afectarea contiguă a căilor bronşiolare se traduce prin *prezenţa* frecventă, în majoritatea PIDF, *a sindromului obstrucţiei bronşice distale* (boala căilor respiratorii mici).

TABLOU CLINIC

În FPI **debutul** bolii este de regulă insidios, prin dispnee de efort care se agravează progresiv. La unele cazuri se poate identifica un sindrom infecţios iniţial evocând o infecţie virală, modalitate mai frecventă în pneumoniile interstiţiale descuamative.

Principalele simptome ale bolii sunt, în afara dispneii, tusea, astenia şi pierderea ponderală. Tusea este la majoritatea cazurilor uscată sau slab productivă, cu puţină spută mucoidă, eventual striată cu sânge. Pierderea ponderală apare în stadiile avansate ale bolii. Ocazional se înregistrează subfebră şi dureri toracice vagi. Hipocratismul digital este foarte frecvent (până la 80% din cazuri) şi constituie un semn precoce care poate preceda toate celelalte simptome sau semne. Cianoza poate lipsi la început sau apare numai la efort, dar în stadiile avansate ea devine permanentă însoţind anxietatea, emacierea, dispneea şi tahicardia. În unele cazuri cianoza şi semnele de hipertensiune pulmonară pot fi prezente încă din stadiile precoce ale bolii.

Cordul pulmonar cronic şi insuficienţa cardiacă dreaptă se pot întâlni în stadiile avansate. La auscultaţie se înregistrează la majoritatea cazurilor crepitaţii fine, superficiale în regiunile mediobazale ale ambilor plămâni, neînsoţite de „wheezing“ expirator. Tabloul stetacustic poate fi însă normal în stadiile precoce. Crepitaţiile bazale, dispneea de efort (fără ortopnee) şi hipocratismul digital constituie o asociaţie de semne de mare valoare diagnostică.

EXPLORĂRI PARACLINICE

1. În stadiile precoce **radiografia toracică** poate fi *normală* în ciuda prezenţei dispneei. Studii bazate pe datele biopsiilor pulmonare au arătat că absenţa anomaliilor radiografice este mai frecventă în pneumoniile interstiţiale descuamative (45%) decât în cele comune (7%).

În formele subacute ale bolii (sindromul Hamman-Rich) *imaginea radiologică iniţială poate fi de tip bronhopneumonic*, cu opacităţi neregulate, bilaterale, pe alocuri confluente şi mai numeroase la baze.

Mai frecvent întâlnite sunt însă aspectele caracterstice *formelor cronice comune ale FPI* şi anume:

– *reticulaţie fină* predominând la bazele plămânilor;

– *reticulonodulaţie neregulată* cu aceeaşi predominanţă bazală, unde modificările au caracter mai grosolan;

– *zone de transformare fibrochistică a leziunilor* cu aspect de „fagure de miere“, caracterizat prin juxtapunerea unui număr variat de spaţii aeriene cu pereţi groşi şi diametrul de 3-10 mm. Urmărirea în timp a cazurilor evidenţiază tendinţa de reducere a volumului pulmonar prin retracţie fibrotică, cu ascensionarea progresivă a cupolelor diafragmatice şi lărgirea umbrei mediastinului.

În pneumoniile interstiţiale descuamative se întâlneşte frecvent *aspectul de opacifiere granulară a bazelor plămânilor*, mai ales către periferie (*imagini de „sticlă mată“ sau „nisip ud“).*

Cuantificarea modificărilor radiologice, necesară pentru urmărirea evoluţiei bolii, poate fi făcută folosind scorul ILO (*International Labour Office*), întrebuinţat pentru bolile pulmonare profesionale.

2. **Tomografia computerizată** (tomodensitometria) este o metodă mai sensibilă decât radiografia în recunoaşterea leziunilor fine din FPI. Ea permite recunoaşterea unui număr de bolnavi cu anomalii infiltrative difuze, dar care au radiografii toracice normale.

Tomodensitometria evaluează, cu precizie, caracterul şi sediul leziunilor pulmonare, permiţând analiza elementelor constituante ale lobului pulmonar (cu condiţia realizării unei tehnici cu rezoluţie înaltă). Faţă de radiografie ea furnizează elemente suplimentare privind: topografia intra-, peri- sau translobulară a leziunilor, distribuţia acestora în plan transversal (distribuţia craniocaudală este mai bine redată de radiografie), formaţiunile fibrochistice („fagure de miere“), bronşiectaziile de tracţiune, distorsionarea plămânului ş.a.

Tomografia computerizată de înaltă rezoluţie completează CT clasică, apreciind mai bine severitatea şi progresiunea bolii. Un aspect de „sticlă mată“ este considerată a fi indicator de arii active de inflamaţie (importanţă prognostică şi terapeutică); aspectul reticulat corespunde histologic cu arii de fibroză. Sensitivitatea globală a CT de înaltă rezoluţie este de 88%, pentru FPI confirmată biopsic.

3. **Scintigrafia cu Galiu-67**, evidenţiază – când boala este activă histologic – o hiperfixare difuză, limitată în parenchimul pulmonar. *Intensitatea hiperfixării se corelează cu gradul alveolitei* pe biopsiile pulmonare şi cu procentul de neutrofile în LBA.

4. **Examenul funcţional respirator.** Explorările funcţionale respiratorii sunt cei mai buni indicatori ai severităţii FPI, indiferent de stadiu de evoluţie a bolii.

În *stadiul iniţial al bolii*, volumele pulmonare statice se menţin în limite normale, dar afectarea difuză a interstiţiului alveolar este semnalată de *creşterea reculului elastic al plămânului* şi/sau de *scăderea factorului de transfer gazos* prin membrana alveolocapilară. Scăderea capacităţii de difuziune a CO (DLCO) este cea mai precoce şi cea mai sensibilă anomalie funcţională în FPI. Hipoxemia de efort se asociază anomaliilor menţionate,

anomalii care sunt de regulă discrete sau moderate. Explicaţia hipoxemiei arteriale este reprezentată în primul rând de dezechilibrul ventilaţie-perfuzie şi în mai mică măsură de limitarea difuziunii.

Stadiul patent al bolii se caracterizează prin reducerea volumelor pulmonare statice realizând *un sindrom restrictiv tipic*. Amputarea volumelor pulmonare nu depăşeşte în general 50% din valorile teoretice. Raportul VEMS/CV rămâne normal sau are valori înalte. Anomaliile elasticităţii pulmonare şi difuziunii alveolocapilare a gazelor sunt prezente şi uneori severe. *Hipoxemia arterială* este frecventă şi de obicei *moderată* (peste 60 mmHg).

În *stadiul avansat* al FPI *restricţia ventilaţiei este severă* (sub 50% din valorile teoretice), ca şi *reducerea factorului de transfer alveolocapilar* (sub 40%). Reculul elastic este de asemenea mult crescut, *hipoxemia arterială este cvasiconstantă* şi deseori *severă*. Ea se poate *asocia cu hipercapnie*.

În stadiul avansat al FPI, este prezentă şi hipertensiunea pulmonară (HTP), în repaus şi efort. HTP tinde să fie mai mare în FPI decât în fibrozele pulmonare difuze de alte cauze. Factorii patogeni ai HTP sunt în primul rând distrucţia patului vascular prin fibroză şi apoi vasoconstricţia pulmonară prin hipoxie alveolară.

Deseori se evidenţiază un *sindrom de obstrucţie bronşică distală* caracterizat prin anomalii ale testelor specifice (FEF_{25-75}, MEF_{50}, R perif. etc.).

Boala pulmonară obstructivă coexistentă, produsă de fumat, poate să complice interpretarea datelor funcţionale pulmonare în FPI, din cauza creşterii volumului rezidual (VR) şi a capacităţii reziduale funcţionale (CRF). Prezenţa atât a bolii obstructive cât şi a celei restrictive, are efecte opuse asupra volumelor pulmonare şi fluxului aerian, astfel încât fumatul poate să „normalizeze" toate explorările funcţionale respiratorii în FPI. Scăderea capacităţii de difuziune a CO reprezintă metoda optimă de apreciere a prezenţei şi severităţii FPI şi în această situaţie.

5. **Date de laborator**. VSH este normală sau crescută, la cazurile cu alură clinică subacută. Hemograma nu prezintă de regulă anomalii, exceptând unele poliglobulii întâlnite la cazurile cu hipoxemie cronică severă. Gamaglobulinele sunt crescute la aproximativ 30% din bolnavi, în special la cazurile cu FPI familiale, la cele cu o hepatită cronică asociată sau cu semne de alveolită foarte activă (VSH crescut, infiltraţie celulară mare a interstiţiului). La aceşti bolnavi se constată creşterea concentraţiei serice a IgG, IgM şi IgA; la unele cazuri se evidenţiază în sânge factor antinuclear, factor reumatoid, crioglobuline sau alte anomalii cu substrat autoimun. În FPI cu un grad ridicat de activitate se pot pune în evidenţă complexe imune, în sânge şi în lichidul de LBA.

6. **Lavajul bronhoalveolar** este folositor în FPI pentru evaluarea inflamaţiei alveolare, monitorizarea răspunsului la tratament şi estimarea prognosticului. Creşterea numărului de limfocite se întâlneşte în cazul inflamaţiei active şi sugerează un răspuns favorabil la tratamentul corticosteroid; neutrofilia ar indica un prognostic prost.

7. **Biopsia pulmonară** pentru diagnosticul FPI este o metodă controversată, din cauza limitelor metodei şi a faptului că FPI produce leziuni inegal distribuite, cu regiuni pulmonare neafectate. **Biopsia pulmonară transbronşică** poate da unele rezultate pozitive, dar ea exclude adesea prezenţa altor afecţiuni asemănătoare cu FPI, ca de ex. pneumonitele prin hipersensibilizare, bronşiolita obliterantă, sarcoidoza. Mulţi clinicieni recomandă biopsia pulmonară „deschisă" (chirurgicală) pentru toţi pacienţii la care biopsia transbronşică este negativă, dacă există o înaltă suspiciune clinică pentru FPI.

FORME PARTICULARE ALE FPI

Sindromul Hamman-Rich este forma de FPI cu evoluţie rapidă care, în absenţa tratamentului conduce inexorabil spre deces în câteva luni.

Sub aspect morfopatologic caracterul acut al procesului patologic este semnalat de: necroza epiteliului alveolar şi bronşiolar cu formarea de membrane hialine care tapetează lumenul alveolar, prezenţa edemului marcat şi fibrinei în pereţii alveolari, prezenţa frecventă a eozinofilelor în interstiţiul alveolar. Leziunile acute pulmonare coexistă cu cele cronice (fibroză interstiţială extensivă cu distorsionarea structurii plămânilor).

După unele opinii sindromul corespunde unei acutizări a cazurilor avansate încă nediagnosticate, acutizări care precipită sfârşitul letal. Din acest motiv sinonimia cu FPI a fost abandonată, rezervându-se denumirea de sindrom Hamman-Rich cazurilor cu evoluţie subacută şi deteriorarea morfofuncţională accelerată.

Pneumonia interstiţială descuamativă a fost iniţial considerată drept o formă autonomă de FPI, distinctă morfologic şi clinic de forma comună („murală", nediferenţiată).

Tabloul histopatologic este caracterizat prin umplerea alveolelor cu celule mononucleare mari, derivate din macrofage şi îngroşarea redusă a interstiţiului prin infiltraţie celulară. Leziunile sunt monomorfe, iar expresia lor radiologică fără particularităţi. Excepţie fac la unele cazuri opacităţile „în sticlă mată".

Numeroşi autori consideră, în prezent, pneumonia descuamativă fie ca un stadiu precoce al bolii, fie ca un simplu tip lezional, intricat la majoritatea cazurilor cu tipul comun de alveolită murală.

Sub aspect clinic s-au semnalat drept particularităţi faţă de formele comune ale FPI: regresiuni spontane (cca. 20% din cazuri), răspuns mai frecvent la corticoterapie (62%) şi supravieţuire mai îndelungată (în medie 12 ani).

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Aproximativ 50% din bolnavii cu FPI mor în 4-5 ani prin agravarea insuficienţei respiratorii. Evoluţia este rapidă în sindromul Hamman-Rich, în

care decesul survine în 6-12 luni. În numeroase cazuri de FPI evoluţia se poate prelungi în timp, boala rămânând staţionară, deşi cu modificări clinico-radiologice şi funcţionale severe, până la 15-30 ani sau mai mult.

Un factor de prognostic favorabil este reprezentat de răspunsul favorabil la tratamentul corticosteroid. Predicţia pentru o supravieţuire mai prelungită, în afară de răspunsul la tratament, este dată de: vârsta tânără, sex feminin, dispnee mică sau moderată, modificări radiologice mici, absenţa deviaţiei drepte a axului QRS.

La aprox. 5-10% din pacienţii cu FPI, în cursul evoluţiei bolii, se dezvoltă un carcinom bronşic, mai frecvent de tip adenocarcinom. Acesta este frecvent periferic şi considerat ca un cancer pe cicatrice.

Insuficienţa respiratorie intratabilă, frecvent asociată cu dezvoltarea unei infecţii pulmonare acute, este responsabilă de aprox. 40% din decese, restul fiind datorită cordului pulmonar, embolismului pulmonar şi cancerului bronhopulmonar.

TRATAMENT

Tratamentul FPI este un tratament de lungă durată şi adesea cu rezultate limitate. Boala surprinsă în etapa de alveolită răspunde mai bine la terapia antiinflamatorie, decât în etapa fibrotică, deşi rezultatele favorabile pot fi obţinute şi în cazul bolii avansate.

În formele subacute şi cronice ale FPI *corticoterapia* este tratamentul de bază, cu acţiune demonstrată asupra proceselor inflamatorii prefibrotice.

Doza de atac recomandabilă este de 60-80 mg/zi; această doză se menţine 6-8 săptămâni, până la obţinerea unui beneficiu maximal. În continuare dozajul se reduce progresiv până la o doză de întreţinere de aprox. 20 mg/zi (sau la două zile). Folosirea de doze mari de corticosteroizi, în pulsterapie, nu oferă vreun avantaj faţă de administrarea zilnică per orală. *Rezultatele tratamentului* corticosteroid depind de: a) acurateţea evaluării diagnostice iniţiale; b) modul în care este monitorizat răspunsul şi c) dozajul medicamentelor. Corticoterapia este lipsită de efect asupra fibrozei constituite, astfel încât rezultatele terapeutice sunt cu atât mai bune cu cât leziunile sunt mai recente şi cu cât faza inflamatorie a procesului a generat mai puţină fibroză interstiţială. Se admite că tratamentul trebuie rezervat cazurilor în care activitatea procesului morbid este demonstrată de date clinice, radiologice, de explorare funcţională respiratorie sau/şi de scintigrafia cu Galiu-67. Dimpotrivă, în cazurile inactive, care pot rămâne staţionare ani sau chiar decenii, tratamentul este inutil şi riscant, prin efectele secundare ale medicaţiei. Activitatea FPI are drept criterii principale: prezenţa semnelor de inflamaţie (febră, adinamie, VSH crescută etc.); tablou histologic indicând prezenţa alveolitei, cu sau fără fibroză asociată; lichid de lavaj bronhoalveolar evidenţiind prezenţa neutrofilelor şi eozinofilelor în număr şi proporţie crescute (neutrofile >10%); scintigrama cu Ga-67 semnalând fixarea difuză şi inten-

să a izotopului în plămâni. Răspunsul terapeutic favorabil pare a fi mai frecvent la tineri, bolnavi cu anomalii radiologice mai reduse, bolnavi cu debut mai recent şi restricţie volumetrică mai accentuată, bolnavi cu tablou biopsic în care alveolita predomină faţă de fibroză, bolnavi cu procent ridicat de limfocite în lichidul de lavaj bronhoalveolar şi bolnavi cu colagen de tip III pe biopsii.

În caz de eşec al corticoterapiei *adăugarea medicaţiei imunosupresive cu ciclofosfamidă* reprezintă alternativa preferată de tratament. Ciclofosfamida se administrează zilnic în doză de 1-2 mg/kg, pacientul continuându-şi doza de menţinere zilnică de corticosteroizi. Efectele ciclofosfamidei sunt mai lente decât ale corticoterapiei, astfel încât este recomandabil ca ameliorarea maximală sau eşecul să nu fie acceptate decât după 6 luni. Puls terapia i.v. cu ciclofosfamidă pare să fie tot atât de eficace ca administrarea orală zilnică. Beneficiul corticoterapiei poate fi atribuit reducerii neutrofilelor de la nivel pulmonar. Tratamentul cu ciclofosfamidă trebuie urmărit pentru efectele sale adverse cunoscute, inclusiv pentru dezvoltarea unei pneumonite interstiţiale iatrogene.

Au fost evaluate pe serii mici de pacienţi, sau sunt în curs de evaluare, alte tratamente cu intenţie patogenică.

Clorambucilul, în doză zilnică de 2-6 mg, poate fi folosit ca o alternativă la ciclofosfamidă. Rezultatele par echivalente celor obţinute prin ciclofosfamidă. *Azathioprina*, în doză de 2-3 mg/kg, în asociaţie cu doze uzuale de corticosteroizi, poate fi de asemenea recomandată, deşi rezultatele terapiei, până în prezent, nu sunt concludente. *Colchicina* în doză de 0,6 mg zilnic a fost folosită în serii mici de bolnavi, cu unele rezultate în stabilizarea bolii. Medicamentul inhibă producerea de către macrofage a FGF (*fibroblast growth factor*) şi are astfel un efect antifibrotic.

D-penicillamina (inhibitor al acumulării colagenului), a fost administrat, cu rezultate favorabile în fibroza pulmonară asociată sclerozei sistemice. Mai recent s-a încercat *ciclosporina*, supresor potent al funcţiei limfocitelor T şi astfel al răspunsului imun mediat celular; efectele sale adverse redutabile (hipertensiunea arterială, nefrotoxicitatea) îi limitează foarte mult indicaţiile.

Tratamentul cu intenţie patogenică trebuie prelungit cel puţin un an, cu excepţia situaţiilor speciale produse de efectele adverse ale medicaţiei, de altfel numeroase.

Alte modalităţi de tratament în FPI sunt comune cu cele folosite în fibrozele pulmonare de etiologii diverse şi sunt prezentate la finalul capitolului.

Oprirea evoluţiei bolii este obţinută în 20-30% din cazuri. Dintre formele histologice, în pneumonia interstiţială descuamativă se obţine o proporţie mai ridicată de ameliorări (până la 60%).

Urmărirea eficienţei tratamentului are drept principal criteriu examenul funcţional respirator şi indicatorii activităţii procesului morbid. Examenul radiologic dă rezultate cu atât mai puţin concludente cu cât remanierile paren-

chimatoase sunt mai avansate. Rezultatul terapeutic trebuie controlat prin reexaminări periodice la interval de 1-6 luni.

FPI, la pacienţi selecţionaţi cu boală avansată, reprezintă indicaţie de elecţie pentru *transplant pulmonar*. Transplantarea unui singur plămân este superioară transplantului cord-plămân, atât ca morbiditate, cât şi ca mortalitate. Supravieţuirea la 1 an este de peste 45% la pacienţii cu un singur plămân transplantat.

FIBROZA PULMONARĂ ÎN SARCOIDOZĂ

Fibroza *sarcoidozică* succedă aproape invariabil leziunile iniţiale (adenopatii bilaterale simetrice, nodulaţie miliară, reticulo-nodulaţie difuză etc.) a căror rezoluţie nu se realizează în 2 ani. Constituirea leziunilor fibrotice în sarcoidoză o clasifică în stadiul IV de boală. Proporţia cazurilor care prin cronicizare ajung la fibroză este evaluată la aprox. 20%.

Radiologic, fibroza din sarcoidoză se prezintă ca umbre liniare grosolane şi neregulate, care radiază de la hil spre periferie, predominând în zonele înalte ale plămânilor; la acestea se pot asocia bule, bronşiectazii şi emfizem difuz. *Tabloul clinic* şi *funcţional* respirator este cel comun al PIDF, iar tabloul histologic (biopsii) este dominat de fibroză, granuloamele sardoidotice – leziune caracteristică – fiind slab reprezentate sau lipsind în stadiile avansate. În LBA aceste cazuri prezintă frecvent tabloul unei alveolite cu procent crescut de neutrofile.

Distorsiunea arhitecturii pulmonare care are loc la pacienţii cu sarcoidoză avansată predispune la numeroase complicaţii care pot face diagnosticul de sarcoidoză dificil. Ariile cavitare şi bronşiectaziile sunt susceptibile la infecţii repetate, relativ frecvent cu *Aspergillus*. Aspergiloamele însoţite de hemoptizii pot să orienteze diagnosticul, într-un caz de FID de etiologie neprecizată.

FIBROZA PULMONARĂ ÎN COLAGENOZE

În **lupusul eritematos sistemic** manifestarea cea mai comună este pleurezia lupică, în timp ce determinările interstiţiale sunt rare (pneumonie interstiţială acută sau cronică, pneumonie interstiţială limfocitară sau bronşiolită obliterantă), iar evoluţia lor spre fibroză mutilantă, excepţională. Fibroza interstiţială pulmonară (FIP) lupică se poate dezvolta independent de pneumonita lupică sau ca o sechelă a acestuia. Manifestările sale clinice sunt similare cu cele întâlnite în FPI. Spre deosebire de FPI, fibroza lupică se asociază cu pleurezia la aprox. 40% din cazuri. Acest tip de afectare pulmonară lupică este mai frecventă la subgrupa de LES cu manifestări asociate de sclerodermie. Scăderea capacităţii de difuziune a CO este un parametru sensibil pentru afectarea interstiţială în LES.

Mai frecvente sunt determinările interstiţiale în **poliartrita reumatoidă**. FIP reumatoidă are o prevalenţă de 2-5% dintre pacienţii cu PR dar pro-

centul pacienţilor creşte mult dacă diagnosticul se stabileşte pe date de explorare funcţională pulmonară sau pe date histologice. Aproximativ o treime din bolnavii cu pleurezie reumatoidă au şi determinări parenchimatoase, dintre care cea mai frecventă este pneumonia interstiţială, cu sau fără fibroză. *Histologic* se observă o infiltraţie interstiţială cu limfocite şi plasmocite şi deseori noduli limfoizi cu centri germinativi. Tabloul histologic este nespecific, asemănător cu cel din FPI. Aspectele histologice care pot diferenţia pneumonita interstiţială cu fibroză din PR de FPI includ: infiltrat limfocitic predominant, hiperplazie de foliculi limfoizi şi prezenţa granuloamelor reumatoide (noduli reumatoizi), cu sau fără necroză centrală.

În faza iniţială „subacută" a bolii *aspectul radiologic* este cel de nodulaţie difuză, deseori miliariformă, pentru ca în fazele mai avansate imaginile să fie asemănătoare cu cele din FPI, cu excepţia creşterii prevalenţei nodulilor (cu sau fără excavare) şi a îngroşărilor pleurale. Pe plan *clinic* procesul este de regulă asimptomatic sau oligosimptomatic. *Testele funcţionale respiratorii* evidenţiază la 30-40% din pacienţi cu artrită reumatoidă anomalii de tip restrictiv. Scăderea capacităţii de difuziune a CO precoce, instalată în cazul afectării interstiţiale, este şi cel mai bun predictor de fibroză la examenul biopsic. LBA ajută la excluderea altor afecţiuni cu interesare interstiţială şi alveolară, dar şi la estimări prognostice în FIP din PR. Creşterea numărului de limfocite în lichidul de LBA s-ar întâlni în stadiile precoce ale afectării pulmonare, în timp ce predominanţa polinuclearelor s-ar găsi în stadiile tardive. Standardul de aur în diagnostic îl reprezintă biopsia pulmonară. Administrarea unei terapii adecvate asigură în general un prognostic mai bun decât în FPI, progresiunea spre insuficienţă respiratorie întâlnindu-se foarte rar. De semnalat că o parte din medicamentele folosite în tratamentul PR pot produce toxicitate pulmonară. Metothrexatul, ciclofosfamida, D-penicillamina, sărurile de aur, pot produce pneumonite care mimează fibroza pulmonară incipientă din PR.

În **scleroza sistemică** (sclerodermie) coafectarea plămânului este mai frecventă şi mai severă decât în oricare altă colagenoză. Leziunile sunt constant prezente la necropsie, deşi numai 15-25% din cazuri prezintă anomalii radiologice şi/sau simptome respiratorii.

Histopatologic tabloul este cel al unei fibroze interstiţiale difuze cu componentă alveolitică slabă sau absentă. Fibroza afectează şi vasele pulmonare (vasculită); uneori, vasculita pulmonară este severă şi predominentă, antrenând hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar, chiar fără anomalii fibrotice radiologice sau morfologice. În stadiile tardive tabloul radiomorfologic este cel al „plămânului în fagure", comun majorităţii PIDF. *Radiologic* se observă în mod obişnuit secvenţa: reticulaţie fină, reticulaţie grosolană, plămân distrus fibros, cu predominenţă spre bazele pulmonare. Fibroza esofagului poate adăuga drept complicaţii: refluxul eso-bronşic şi pneumonia de aspiraţie. CT de înaltă rezoluţie detectează mai bine decât radiografia toracică convenţională boala precoce, cu aspect de „geam mat" şi anomaliile reticulare sugestive de fibroză.

LBA este folositor pentru a identifica pacienţii cu alveolită activă şi care răspund la o terapie antiinflamatorie agresivă. Afluxul de neutrofile asociat cu producţia crescută de colagen este prima modificare morfologică în fibroza pulmonară din scleroza sistemică. La o parte din pacienţi se găseşte o predominanţă limfocitară, în special dacă au sindrom Sjögren secundar. *Clinic*, debutul determinărilor pulmonare fibrotice din sclerodermie este insidios, iar simptomul dominant este dispneea lent progresivă.

Fibroza pulmonară este rară în sindromul **dermato-polimiozită.** Ea asociază, în momentul diagnosticării, fibroză difuză cu infiltraţia limfo- şi plasmocitară a interstiţiului alveolar. Anomaliile radiologice nu au elemente specifice şi afectează predominent regiunile bazale.

Sindromul Sjögren se asociază în 50% din cazuri cu alte colagenoze (artrită reumatoidă, lupus sistemic etc.) care determină frecvenţa şi particularităţile PIDF secundare. PIDF pare totuşi frecventă şi în sindromul Sjögren *primar* (9-75% în diferite statistici). Afectarea difuză a interstiţiului poate fi identificată la aprox. o treime din cazurile de sindrom Sjögren fie sub formă de fibroză interstiţială, fie ca infiltraţie limfocitară difuză.

În **boala mixtă a ţesutului conjunctiv** fibroza pulmonară are de asemenea caracteristicile componentelor colagenetice prezente.

HISTIOCITOZA X

Histiocitoza X pulmonară este o *granulomatoză* caracterizată prin agregate celulare (eozinofile, limfocite, plasmocite, neutrofile), conţinând celule histiocitare de tip particular, identice cu celulele Langerhans din epidermul normal, în care se evidenţiază ultramicroscopic „corpi X“ intracitoplasmatici în formă de baghetă sau rachetă.

S-au descris *forme cu localizări multiple* (boala Letterer-Siwe, granulomul eozinofil multifocal, sindromul Hand Schüller-Christian) şi *forme localizate* care afectează oasele (granulomul eozinofil osos) sau plămânul (histiocitoza X pulmonară). În cazuri rare histiocitoza pulmonară se asociază cu determinări extratoracice (diabet insipid, lacune osoase).

Pacienţii sunt mai ales tineri (vârstă medie, 30 ani) şi în majoritate fumători. Boala este descoperită fie întâmplător, în cursul unui examen radiologic, fie datorită manifestărilor clinice mai frecvente: dispnee, pneumotorax spontan, determinări extratoracice.

Aspectul radiologic tipic este reticulomicronodulaţia difuză, frecvent asociată cu arii microchistice (plămân „în fagure“). Anomaliile afectează dominant regiunile medii şi inferioare ale câmpurilor pulmonare. Volumul pulmonar este normal sau crescut, prin distensie.

Elementele diagnosticului sunt, în afara *tabloului radio-clinic*: datele *examenului funcţional*, caracterizat prin asocierea frecventă a sindromului restrictiv de tip interstiţial cu anomalii de tip obstructiv; *datele LBA*, foarte caracteristice, evidenţiază o hipercelularitate cu predominenţă macrofagică,

procente moderat crescute de eozinofile şi neutrofile, limfocite crescute numai în cifră absolută, cu predominență celulară CD 8. În LBA creşterea peste 5% a celulelor care fixează anticorpul monoclonal OKT 6 este practic patognomonică. De asemenea *studiul ultrastructural* al celulelor permite evidențierea celulelor Langerhans purtătoare de corpi X.

Diagnosticul histiocitozei X este facilitat şi de descoperirea eventualelor *determinări extratoracice*, cele mai caracteristice fiind diabetul insipid, lacunele osoase craniene şi granuloamele indolente, juxtadentare.

Prognosticul este agravat de vârsta tânără, determinările multiple şi prezența simptomelor generale. Boala pulmonară are evoluție variabilă şi imprevizibilă, existând forme latente clinic, stabilizări spontane şi agravări progresive. *Corticoterapia* dă rezultate inconstante. La formele grave şi rapid evolutive sunt indicate *citostatice* (Vinblastină, Clorambucil).

PIDF DE CAUZĂ CUNOSCUTĂ

Pneumopatiile de hipersensibilizare pot realiza în evoluție aspect de fibroză interstițială difuză (vezi cap. „Alveolite alergice extrinseci").

PNEUMOCONIOZE MINERALE

Injuria pulmonară prin pulberi minerale reprezintă o cauză importantă de fibroză pulmonară difuză (vezi şi capitolul „Pneumoconioze").

Fibrozele interstițiale difuze pneumoconiotice au ca principali agenți etiologici pulberile conținând silicați fibroşi (asbest, talc, argilă fibroasă), unele particule metalice (aluminiu, tungsten, beriliu, fier) şi, relativ rar, siliciu (silicoza sablatorilor).

Asbestoza este o pneumoconioză gravă caracterizată prin fibroză peribronşiolară care invadează septele alveolare vecine realizând prin progresiune tabloul unei fibroze interstițiale difuze, uneori cu zone de transformare fibrochistică a țesutului pulmonar. În interstițiu, în spațiile aeriene şi pereții bronşiolari se găsesc „corpi asbestozici", reprezentând fibre de asbest învelite în feritină şi proteine („corpi feruginoşi"). Determinările pulmonare se asociază frecvent cu îngroşarea pleurei.

Fibrogeneza asbestozică a fost explicată prin acțiunea iritantă directă a fibrelor de asbest, prin răspunsul tisular la acidul silicic eliberat şi la unii ioni metalici şi prin reacția autoimună la antigenii formați prin interacțiunea dintre asbest şi macrofage.

Dispneea este simptomul caracteristic. Ea apare după cel puțin 20-30 de ani de expunere şi continuă să se agraveze şi după eliminarea acesteia. Tusea, uneori productivă, însoțeşte frecvent dispneea. La examenul obiectiv se constată, variabil, crepitații la bazele plămânilor, degete hipocratice şi, în stadiile avansate, semne de cord pulmonar. În asbestoză cancerul bronşic şi mezoteliomul pleural reprezintă complicații relativ frecvente.

Fibroze interstiţiale difuze determină, de asemenea, *talcul* („talcoza"), *oxizii de fier* (hematita), *tungstenul* (carbura de tungsten) şi *aluminiul* (particule metalice şi oxizi).

Pulberea de *beriliu* (silicat, oxid, hidroxid, cloruri, sulfat) poate produce **berilioze** cu evoluţie acută sau cronică.

Forma acută succedă expunerilor scurte şi intense. Ea debutează la câteva ore sau zile de la expunere sau după câteva săptămâni de manifestări insidioase. Tabloul radioclinic este cel al unei pneumonii chimice acute cu lezare alveolară difuză, fără caractere specifice. Aproximativ 10% din cazurile acute se cronicizează.

Forma cronică, mai frecventă, are debut insidios, cu dispnee de efort, survenind la interval de 10-15 ani de la începutul expunerii.

Tabloul morfopatologic, similar cu cel al pneumopatiilor de hipersensibilizare sau, uneori, al sarcoidozei, este cel al unei fibroze interstiţiale difuze, cu sau fără zone, „în fagure de miere" precedată de infiltrarea limfocitară a interstiţiului şi leziuni granulomatoase fără necroză. Leziuni granulomatoase pot fi prezente şi în alte organe şi ţesuturi (ficat, splină, ganglion), ridicând probleme de diagnostic diferenţial cu un granulom sarcoidozic. *Tabloul radiologic* este cel comun proceselor interstiţiale difuze cu topografie obişnuit mediopulmonară, ajungând în stadiul avansat la reticulaţie difuză retractilă, uneori cu umbre nodulare conglomerate.

Silicoza, cea mai frecventă pneumoconioză, nu afectează difuz interstiţiul pulmonar decât rar şi anume în cazul inhalării în concentraţie mare de particule fine de bioxid de siliciu (silicoza sablatorilor).

Boala are evoluţie acută sau subacută spre insuficienţă respiratorie sau cardiacă dreaptă. În restul formelor de silicoză leziunile au caracter dominant nodular (noduli hialini sau fibroconiotici).

În practică, diagnosticul pneumoconiozelor minerale poate fi susţinut prin corelarea caracteristicilor expunerii cu tabloul radioclinic. Confirmarea tipului etiologic reclamă examenul citologic al sputei sau LBA (corpi asbestozici) şi/sau examenul histopatologic şi mineralogic al fragmentelor tisulare prelevate biopsic.

PIDF PRIN NOXE CHIMICE

Oxigenoterapia prelungită, în hiperoxie, poate produce leziuni pulmonare severe, uneori letale, reproduse experimental pe animal. Ele constau în principal în edem interstiţial, hemoragii alveolare, necroză endotelială, lezarea epiteliului alveolar cu formarea de membrane hialine şi, în continuare, fibroză interstiţială difuză. Aspectul histologic, în perioada acută, este similar cu al sindromului de detresă respiratorie acută, de alte etiologii.

Nocivitatea oxigenului în concentraţii mari rămâne totuşi controversată şi greu demonstrabilă la om, deoarece observaţiile care au condus la suspectarea ei se referă la cazuri în insuficienţă respiratorie, sub ventilaţie asistată, cazuri cu surse preexistente de lezare alveolară difuză.

Dintre gazele iritante **oxizii azotului** (NO_2 şi N_2O_4) acţionează prin acidul azotic pe care îl formează în ţesuturi, producând efecte pulmonare similare cu inhalare de vapori de acid azotic.

Oxizii azotului, mai grei decât aerul, se formează în silozurile de cereale la 3-10 zile după umplerea lor. Inhalarea lor produce „boala lucrătorilor din silozuri", a cărei gravitate depinde de intensitatea şi durata expunerii. Expunerile intense pot determina un edem pulmonar acut, letal. Obişnuit însă evoluţia este trifazică, cu un episod bronşiolitic iniţial (tuse, dispnee, slăbiciune), urmat de un interval de latenţă clinică de 2-5 săptămâni, după care boala reapare, îmbrăcând tabloul unei bronşiolite obliterante difuze, care poate regresa spontan sau evolua spre o fibroză interstiţială difuză.

Fumurile industriale (particule fine, de 0,2-1 µ) pătrund cu uşurinţă, la fel ca vaporii şi gazele, în plămânul distal. Cele iritante pot produce o pneumonie interstiţială chimică, cu potenţial fibrogen. Din această categorie fac parte fumurile de *bauxită* (oxid de aluminiu), *beriliu* şi probabil *cadmiu*.

Efecte fibrogene, constatate şi în experimente pe animal, au şi intoxicaţiile accidentale cu vapori de **mercur** (de regulă letale).

Intoxicaţia cu **paraquat** (ierbicid), prin ingestie accidentală sau în scop de sinucidere, produce necroze celulare extinse, în plămân, inimă şi rinichi. La pacienţii care supravieţuiesc peste 10 zile, necropsia arată distrugerea fibrochistică a plămânilor.

Produsele de rafinare a petrolului şi în primul rând **Kerosen**-ul pot de asemenea determina după ingestie fibroză pulmonară difuză, mai ales prin intermediul unei pneumonii chimice de aspiraţie produsă în cursul vărsăturilor violente ce succedă ingestiei toxicului.

RADIAŢII IONIZANTE

Expunerea toracelui la raze X, în doze semnificative, se produce în cursul tratamentelor pentru neoplasm de sân, carcinom bronhopulmonar, limfoame maligne sau tumori mediastinale. În funcţie de condiţiile iradierii – doză, durată, aria expusă, tipul de energie radiantă folosită – pot apărea manifestări pulmonare legate strict de iradiere şi/sau de unele complicaţii asociate. Pneumonita de iradiere şi fibroza de iradiere sunt cele mai frecvente complicaţii pulmonare apărute. Mai puţin comune sunt bronşita de iradiere şi revărsatul pleural. Suprainfecţia microbiană poate complica oricare din tablourile clinice semnalate.

Reacţiile pulmonare la iradiere se constată la aprox. 10-15% din persoanele expuse, mult mai frecvent în cancerul de sân şi în limfoamele mediastinale iradiate.

Pneumonita de iradiere este o complicaţie a terapiei cu radiaţii, cu apariţie la aprox. 8 săptămâni de la încheierea tratamentului cu minim 40 Gy. Localizarea sa este în regiunea pulmonară care a primit dozele terapeutice

de radiaţii. Manifestările clinice sunt relativ tardive şi, de regulă, modificările radiologice le precedă pe cele clinice.

Pneumonita poate fi total asimptomatică, fiind o descoperire radiologică la un pacient care a avut o iradiere pe torace în urmă cu 2-4 luni sau se poate manifesta relativ nespecific. Dispneea este simptomul principal; iniţial este uşoară, apărând numai la efort, ulterior progresează spre dispnee la minim efort sau de repaus. În acelaşi timp cu dispneea apar tusea seacă sau cu spută minimă, mucoasă, subfebrilitate, fatigabilitate.

Examenul fizic este de obicei sărac sau negativ, discordant cu dispneea şi tusea supărătoare. În formele severe, avansate, poate apărea detresă respiratorie.

Fibroza pulmonară postiradiere este precedată de o pneumonită de iradiere, frecvent puţin simptomatică sau nediagnosticată ca atare. Modificările radiologice – care reprezintă baza diagnosticului – se constituie progresiv, la 6-24 luni după iradiere şi vor persista – aproape fără vreo schimbare – pentru tot restul vieţii.

Manifestările clinice pot fi absente sau minime, ca de exemplu scăderea toleranţei la efort. Dacă pacienţii au în istoric afecţiuni pulmonare preexistente sau o pneumonită de iradiere severă, atunci fibroza pulmonară se însoţeşte de dispnee moderat-severă sau/şi tablou de insuficienţă respiratorie cronică.

Semnele fizice, dacă sunt prezente, sunt rezultatul reducerii de volum a plămânului în zona de fibroză, cu supradenivelarea diafragmului, reducerea amplitudinii inspiratorii şi eventual deplasarea mediastinului spre plămânul afectat.

Manifestările clinice ale pneumonitei/fibrozei pot fi amplificate prin complicaţii, unele frecvente ca suprainfecţia bacteriană, altele mai rare ca revărsatul pleural, pneumotoraxul şi reacţia pericardică postiradiere.

Modificările radiologice în pneumonita de iradiere/fibroza sunt mult mai frecvente decât simptomele. Ele apar, de obicei cu aproximativ 2-3 săpt. înaintea manifestărilor clinice, în medie la 4-8 săptămâni după încheierea iradierii. La început modificările radiologice au aspectul clasic de „geam mat", sunt moi, traducând reacţia morfologică interstiţială şi alveolară. Ulterior ele evoluează ca opacităţi multiple micronodulare sau nodulare cu tendinţa la confluenţă sau chiar la sistematizare segmentară.

Aspectele radiologice de pneumonită pot persista mai multe luni şi evoluează spre aspect de fibroză pulmonară limitată. Regiunea cu fibroză este mai densă, are aspect neomogen şi numeroase opacităţi lineare, neregulate sau chiar aspecte chistice (aspect de fagure de miere). Zona pulmonară cu fibroză tinde să se contracte, şi dacă este mai întinsă mediastinul este tracţionat. De obicei aspectele radiologice de fibroză se stabilizează după 1-2 ani.

Caracteristic pneumonitei şi fibrozei este limitarea modificărilor radiologice pulmonare, în aria iradiată. Foarte rar, modificările radiologice şi morfologice depăşesc cu mult regiunea iradiată sau se constituie în plămânul con-

trolateral, sugerând intervenţia unor mecanisme imune sau obstrucţia drenajului limfatic.

Modificările morfologice în pneumonita de iradiere sunt progresive până se realizează un aspect de fibroză nespecifică. La 4-12 săptămâni după încheierea radioterapiei, în etapa de pneumonită, modificările sunt la nivel vascular, alveolar şi interstiţial, practic în toate structurile pulmonare. Endoteliul capilar este afectat, perfuzia scade în zona iradiată şi se produce o creştere a permeabilităţiii vaselor pulmonare. Spaţiul interstiţial este îngroşat prin edem, infiltrat mononuclear şi în parte prin exces de colagen. În spaţiul alveolar se găsesc celule descuamate, uneori cu aspecte bizare, exsudat bogat în fibrină sau membrane hialine.

După 6 luni sau mai mult, după încheierea curelor de iradiere, se constituie un aspect de fibroză nespecifică, cu obliterarea spaţiilor alveolare şi a vaselor în zona afectată.

Mecanismul intim al dezvoltării fibrozei pare a fi scăderea producerii activatorului de plasminogen şi a activităţii fibrinolitice în zona pulmonară iradiată. Activatorul de plasminogen este produs de celulele endoteliale şi macrofagele alveolare şi iradierea scade eliberarea de activator de plasminogen. Pe de altă parte, fibrinogenul care trece în spaţiul interstiţial ca rezultat al injuriei endoteliului capilar este depozitat ca fibrină şi nu mai este adecvat lizat de o activitate fibrinolitică scăzută. Depozitele de fibrină stimulează fibroblaştii şi secreţia de colagen.

Diagnosticul pneumonitei de iradiere este adesea dificil, având în vedere contextul neoplaziei, tratamentele complexe administrate (radioterapie şi chimioterapie), starea imunologică.

Diagnosticul diferenţial trebuie întotdeauna să includă recurenţa (recidiva) neoplaziei, infecţia pulmonară, determinările pulmonare la chimioterapie, tromboembolismul pulmonar.

Diferenţierea pneumonitei de iradiere de recidiva neoplaziei este uşurată de câteva elemente importante: recurenţa neoplaziei se produce la mai mult de 4 luni de la iradiere; modificările radiologice sunt progresive în neoplazie şi simptomatologia este mai pregnantă (dispneea) şi uneori severă; se pot identifica metastaze în zone diverse, dacă explorarea este completă.

După o urmărire de câteva zile, pneumonitele infecţioase se diferenţiază uşor de pneumonita de iradiere. Mai dificilă este situaţia suprainfecţiei microbiene pe o leziune pulmonară anterioară produsă prin iradiere. Examenul repetat al sputei şi urmărirea modificărilor radiologice sub antibiotice ajută mult la definirea diagnosticului.

Tratamentul pneumonitei/fibrozei de iradiere are câteva particularităţi.

Pentru pacienţii cu forme uşoare de boală se prescrie tratament simptomatic (reducere de activitate, antitusive, eventual antiinflamatoare nonsteroidiene) şi urmărire. Dacă pneumonita este simptomatică şi mai ales dacă debutează precoce sau are progresie rapidă, se aminstrează corticosteroizi, în doză de 1 mg/kg/zi, pentru câteva săptămâni. Doza se reduce la amendarea simptomelor dar corticosteroizii se reiau la reapariţia simptomelor.

Unii autori recomandă profilactic doze mici de corticosteroizi, înainte de începutul pneumonitei sau cât mai precoce. Beneficiul tratamentului este mai mic dacă acesta începe când afecţiunea este simptomatică.

Tratamentul fibrozei pulmonare postiradiere constituite este asemănător cu al fibrozelor interstiţiale de alte etiologii; leziunile sunt însă frecvent limitate şi nu necesită măsurile complexe de tratament folosite în fibrozele interstiţiale extensive.

DIAGNOSTICUL PIDF

Principalele elemente ale diagnosticului pozitiv al PIDF cronice sunt redate în tabelul V.

În practică, diagnosticul se bazează pe evidenţierea radiologică a unei infiltraţii pulmonare difuze de tip interstiţial sau mixt asociată cu semne clinice de pneumopatie dispneizantă la efort şi cu anomalii spirografice de tip restrictiv – interstiţial.

TABELUL V

Elementele diagnosticului pozitiv în PIDF cronice

1. *Clinice*
   - Simptome respiratorii cu alură cronic progresivă centrate de dispneea de efort
   - Crepitaţii fine la bazele pulmonare
2. *Radiologice*
   - Infiltraţie difuză de tip interstiţial sau mixt
   - Semne de fibroză retractilă („plămân mic")*
   - Imagini fibrochistice („fagure de miere")*
3. *Funcţionale*
   - Restricţie volumetrică
   - Rigiditate pulmonară
   - Transfer alveolo-capilar redus
   - Hipoxemie
   - (Obstrucţie bronşică distală)**

* În stadiile avansate (FPI, sarcoidoză, alveolite alergice ş.a.).
** Frecventă (FPI, histiocitoză X, limfangiomiomatoză ş.a.).

Elementele menţionate sunt de regulă suficiente pentru a formula diagnosticul *generic* de PIDF, nu însă şi pe cel *specific*, definind o anume entitate morbidă a grupului (FPI, sarcoidoză, alveolită alergică etc.).

Trecerea de la diagnosticul generic la cel specific (**diagnosticul diferenţial**) trebuie precedată de *eliminarea* din grupul nosologic mai larg al *pneumopatiilor infiltrative* difuze (tabelul I) a celor *nefibrozante* (limfangită carcinomatoasă, stază pulmonară cardiogenă, infecţii respiratorii cu tropism interstiţial etc.). În asemenea cazuri contextul clinic şi radiologic oferă, în general, elemente necesare pentru o certă orientare a investigaţiilor (focar neoplazic primar, cardiopatie cronică, infecţie respiratorie acută etc.). Mai

dificilă este eliminarea unor afecţiuni rare de asemenea nefibrozante (limfangiomatoză) şi, uneori, lipsite de tropism interstiţial (proteinoza alveolară, amiloidoza pulmonară etc.), care nu pot fi recunoscute decât prin investigaţii suplimentare specializate.

După această evaluare iniţială, strategia diagnosticului diferenţial al PIDF reclamă într-o etapă următoare identificarea PIDF de cauză *cunoscută* (**„anchetă epidemiologică“).**

Interogatoriul detaliat şi precis este, în această etapă, de o importanţă capitală. El va stabili un „curriculum laboris“ exhaustiv (ocupaţie, loc de muncă, expuneri nocive), va explora ambianţa domestică (expunere la antigeni sau iritanţi), va reconstitui antecedentele medicale şi terapeutice (boli şi medicamente cu posibil răsunet asupra interstiţiului pulmonar) şi va identifica eventualele boli cu caracter familial (neurofibromatoze). Examenul fizic poate atrage atenţia asupra unei boli sistemice cu răsunet pulmonar (sarcoide cutanate, artrită reumatoidă, lupus eritematos facial, sclerodactilie, atrofii musculare polimiozitice etc.). În sfârşit unele particularităţi ale tabloului radiologic pot orienta spre o anumită etiologie sau profil morbid.

Principalele elemente, clinice şi radiologice, de orientare a diagnosticului sunt sintetizate în tabelele VI-VII.

TABELUL VI

Elemente de orientare clinică asupra etiologiei şi contextului morbid al PIDF

Informaţie	*Orientare diagnostică*
Expuneri la noxe profesionale sau domestice	Pneumoconioze, alveolite alergice extrinseci, intoxicaţii
Tratamente medicamentoase, radioterapie	PIDF iatrogene
Insuficienţă ventriculară stângă, stenoză mitrală, uremie cronică	Edem pulmonar interstiţial cronic
Adenopatii periferice	Sarcoidoză, cancer, limfoame maligne, hemopatii, tuberculoză
Degete hipocratice	FPI
Determinări cutanate	Sarcoidoză, lupus eritematos sistemic, sclerodermie, neurofibromatoză
Determinări osoase	Histiocitoză X, cancer
Determinări articulare	Artrită reumatoidă
Determinări oculare	Sarcoidoză
Determinări mucoase	Sindrom Sjögren

TABELUL VII

Elemente de orientare radiologică în diagnosticul PIDF

Semne	*Orientare diagnostică*
Torace	
Geode osoase	Histiocitoză X
Distensie	Histiocitoză X, limfangiomiomatoză
Retracţie („plămân mic“)	FPI (stadiul avansat)

TABELUL VII *(continuare)*

Semne	*Orientare diagnostică*
Plămâni	
Predominență bazală	FPI, colagenoză
Predominență mediopulmonară	Sarcoidoză, histiocitoză X
Predominență apicală	Pneumoconioză, tuberculoză
Aspect de „sticlă mată"	Alveolite alergice extrinseci, pneumonie descuamativă, proteinoză alveolară
Aspect miliariform	Sarcoidoză, tuberculoză
Aspect fibrochistic („fagure")	FPI, sclerodermie, histiocitoză X, limfangiomatoză
Pleură și diafragm	
Pleurezie	Colagenoză
Calcificări, plăci pleurale	Asbestoză
Pneumotorax	Limfangiomiomatoză, histiocitoză X
Ganglioni mediastinali	
Bilaterali	Sarcoidoză
Calcificați („coji de ou")	Silicoză

În funcție de orientarea în cauză se indică examenele paraclinice cu rol prioritar în confirmarea diagnosticului (tabelul VIII).

TABELUL VIII

Investigații paraclinice necesare diagnosticului specific al PIDF

Orientare diagnostică[1]	*Examene de confirmare*
FPI	LBA, biopsie pulmonară
Sarcoidoză	LBA, ACE[2], biopsii[3]
Alveolite alergice extrinseci	LBA, teste imunologice[4], biopsie pulmonară
Pneumoconioze minerale	Examen mineralogic (spută, biopsie pulmonară), examen al sputei (corpi asbestozici)
Histiocitoză X	LBA (patognomonic: celule cu antigen OKTG), biopsie pulmonară (la ultramicroscopie: corpi X)
Colagenoze/vasculite	Biopsie pulmonară
Boli rare:	
Amiloidoză pulmonară	
Hemosideroză idiopatică	Biopsie pulmonară
Proteinoză alveolară	
Limfangiomatoză	
Neurofibromatoză	

[1] Furnizată de datele radio-clinice (tabelele VI și VII).
[2] Angiotensinconvertaza serică.
[3] Biopsii pulmonare și extrapulmonare.
[4] Precipitine specifice.

În PIDF *de cauză cunoscută* identificarea agentului cauzal, într-un context clinic, radiologic și de laborator compatibil cu prezumția diagnostică și făcând improbabil un diagnostic alternativ este de regulă suficientă. Investigații suplimentare specializate nu sunt necesare decât în unele cazuri (diagnostic incert, expertiză, cercetare).

Problema *PIDF* de cauză *necunoscută* se pune numai după eliminarea oricărei cauze cunoscute potenţiale. Diagnosticul este relativ uşor dacă PIDF apare asociată cu o boală de sistem bine caracterizată pe plan clinic şi paraclinic (sarcoidoză, colagenoză/vasculită).

Mai dificilă este confirmarea suspiciunii de FPI, sugerată de tabloul radioclinic şi evolutiv, precum şi diferenţierea ei de alte pneumopatii difuze cu tablou asemănător. În asemenea situaţii sunt indicate metode de investigaţie specializată, unele cu caracter semi-invaziv sau invaziv (lavaj bronhoalveolar, scintigrafie cu Ga67, biopsii pulmonare transbronşice sau chirurgicale etc.).

Lavajul bronhoalveolar (tabelul IV) aduce în sprijinul diagnosticului de FPI prezenţa unei alveolite cu neutrofile (>4%, putând ajunge până la 20%), însoţind o hipercelularizare a lichidului recoltat. Uneori neutrofilia LBA se asociază cu creşterea procentului eozinofilelor. În sarcoidoză LBA evidenţiază o creştere a procentului limfocitelor T (alveolită limfocitară), cu raport CD4/CD8 crescut (>2,5) şi, uneori, creşterea procentului neutrofilelor (în special în sarcoidozele cu evoluţie fibrogenă). Alveolita limfocitară este caracteristică şi pneumopatiilor de hipersensibilizare, dar cu valori mai ridicate decât în sarcoidoză (30-60%) şi cu preponderenţa limfocitelor T supresoare (CD8).

În histiocitoza X, hipercelularitatea LBA se asociază cu o creştere moderată a procentului de neutrofile şi eozinofile, numărul limfocitelor este redus ca proporţie dar crescut în cifră absolută (CD8). Celule de tip Langerhans conţinând „corpi X" pot fi identificate prin examen ultramicroscopic sau imunologic (antigen OKTG) în sedimentul LBA. Proporţia lor ridicată (>5%) este cvasipatognomonică.

În PIDF, aportul diagnostic al datelor histopatologice este superior datelor furnizate de LBA. Aplicată în timp util, prelevarea biopsică permite identificarea leziunilor alveolitice şi granulomatoase, a măsurii în care ele au suferit transformarea fibroasă şi a diferitelor tipuri lezionale (sarcoidoză, pneumonie interstiţială descuamativă sau limfocitară, bronşiolită obliterantă etc.). Biopsia endoscopică transbronşică are în general un randament diagnostic mai slab decât biopsia chirurgicală pe torace deschis (cu excepţia sarcoidozei). Biopsia chirurgicală este de regulă necesară pentru certificarea diagnosticului de FPI şi pentru identificarea altor boli ca proteinoza alveolară, hemosideroza idiopatică, amiloidoza pulmonară, limfangiomiomatoza ş.a.

În stadiile avansate, tabloul biopsic nu mai prezintă interes diagnostic, el fiind cel al unei fibroze difuze „anonime" (nespecifice).

Probleme speciale de diagnostic diferenţial pun cazurile cu alură clinică *acută* sau *subacută* care evoluează rapid spre fibroză difuză. Unele se înscriu în categoria edemelor lezionale grave („lezare alveolară difuză") întâlnite în împrejurări variate (tabelul III) şi grupate în „sindromul detresei respiratorii acute a adultului". Principalele elemente ale diagnosticului sunt: condiţiile apariţiei bolii; caracterul acut, progresiv, rebel la oxigenoterapia de rutină al insuficienţei respiratorii; imaginea radiologică de edem alveolar şi interstiţial.

O parte din supravieţuitori se vindecă păstrând sechele fibroase interstiţiale cu caracter stabil. Alte cazuri sunt pneumopatii interstiţiale acute, rapid progresive, cu prognostic ameninţător prin agravarea insuficienţei respiratorii. Cele idiopatice (sindrom Hamman-Rich) trebuie diferenţiate de altele la care o etiologie poate fi precizată (viroze, pneumocistoză, tuberculoză, medicamente citolitice, noxe chimice, diverse). În acest scop, bilanţul clinic şi paraclinic se completează prin LBA (cu examene citologice, microbiologice, imunologice etc.) şi, la nevoie, prin biopsii pulmonare.

EVOLUŢIA, COMPLICAŢIILE ŞI PROGNOSTICUL PIDF

Heterogenităţii etiopatogenice a PIDF îi corespunde o gamă variată de modalităţi evolutive.

Agresiunile brutale de natură infecţioasă, toxică sau antigenică pot da naştere la **tablouri de insuficienţă respiratorie acută**, deseori letală. În astfel de cazuri potenţialul fibrogen al leziunilor nu se manifestă decât la bolnavii care supravieţuiesc 1-2 săptămâni sau mai mult. Eliminarea sau încetarea acţiunii agentului patogen face posibilă vindecarea cu sechele funcţionale proporţionale cu gradul fibrozei respiratorii reziduale. Exemple tipice sunt în acest sens sindromul detresei respiratorii acute a adultului şi unele bronhopneumopatii chimice acute (mercur, beriliu, oxizi de azot ş.a.).

Evoluţia spontană a PIDF de cauză necunoscută este variabilă şi uneori imprevizibilă. În FPI şi histiocitoza X s-au descris nu numai *formele progresive*, cu prognostic infaust, dar şi cazuri de *stabilizare spontană* de lungă durată. În sarcoidoză, regresia unor leziuni pulmonare se poate face atât spontan, cât şi sub corticoterapie.

Evoluţia sub tratament a unor forme de PIDF este favorabilă, ca de exemplu FPI, unele fibroze pulmonare în colagenoze, fibroza pulmonară după radiaţii. Aplicarea mai precoce a tratamentului cu corticosteroizi sau/şi imunosupresive poate conduce la rezoluţia unor leziuni active alveolare-interstiţiale sau la stabilizarea leziunilor.

Dezvoltarea extensivă a fibrozei reprezintă modalitatea comună de evoluţie a PIDF, în special a formelor cu etiologie necunoscută. În etapa fibrozei pulmonare avansate, pacienţii fac uşor infecţii pulmonare recurente, care de obicei agravează starea funcţională pulmonară până la insuficienţă respiratorie globală puţin tratabilă. Pe acest fond se dezvoltă manifestări de cord pulmonar şi adesea de tromboembolism pulmonar.

În pneumopatiile de hipersensibilizare, accidentele acute apărute la câteva ore după expunere au în general o evoluţie benignă, cu atenuarea simptomelor în următoarele 2-3 zile. Manifestările pulmonare tind însă să se repete la fiecare nouă expunere. Suprimarea contactelor cu antigenul poate fi urmată de vindecare, eventual cu unele sechele funcţionale respiratorii. Repetarea lor, cu sau fără manifestări acute revelatoare, conduce în timp la fibroza interstiţială difuză cu insuficienţă respiratorie şi cord pulmonar cronic sau la

constituirea unui tablou de bronhopatie cronică, uneori cu episoade intercurente de bronhospasm.

În **silicoză** forma obişnuită este cea cu agravare lentă, după o perioadă de latenţă de 10-15 ani. Boala evoluează şi după încetarea expunerii prin mecanisme de natură imunologică, bolnavii de silicoză progresivă sucombând prin asfixie, insuficienţă cardiopulmonară şi complicaţii intercurente (tuberculoză, infecţii nespecifice).

În cazuri mai puţin frecvente evoluţia poate fi acută sau subacută, ajungându-se în câteva luni sau câţiva ani la insuficienţă respiratorie acută cu insuficienţă ventriculară dreaptă.

Unele fibroze difuze creează un **risc cancerigen** crescut. Astfel, carcinoamele bronşice sunt întâlnite cu o frecvenţă semnificativ mai mare decât la populaţia generală la bolnavii cu FPI, asbestoză şi sclerodermie. Distorsionarea fibrotică a plămânului expune, în stadiile avansate ale bolii, la complicaţii infecţioase (infecţii sau supuraţii) şi mecanice (pneumotorax spontan, mai frecvent în histiocitoza X).

TRATAMENTUL PIDF

Tratamentul PIDF are drept *obiective* în formele acute ale bolii combaterea insuficienţei respiratorii care pune viaţa bolnavului în pericol, iar în formele subacute sau cronice suprimarea fenomenelor inflamatorii şi imunologice care induc fibroza.

Tratamentul insuficienţei respiratorii acute are ca element primordial corectarea hipoxemiei prin oxigenoterapie. În sindromul detresei respiratorii acute a adultului tratamentul reclamă mijloacele şi competenţele specializate ale serviciilor de terapie intensivă respiratorie (ventilaţie asistată, ventilaţie în presiune expiratorie pozitivă etc.).

În formele subacute şi cronice ale PIDF conduita terapeutică are drept punct de plecare **evicţiunea agentului citologic** de îndată ce acesta a fost identificat. Suprimarea expunerii poate opri evoluţia procesului morbid fără a influenţa însă fibroza deja constituită. Este cazul pneumopatiilor de hipersensibilitate, pneumopatiilor medicamentoase, anumitor bronhopneumopatii chimice ş.a. În pneumoconiozele minerale ritmul lent al constituirii leziunilor fibrotice, latenţa radioclinică prelungită a acestora ca şi intervenţia mecanismelor imunologice de autoîntreţinere fac ca evicţia să fie de regulă tardivă şi, implicit, fără influenţe asupra evoluţiei.

Tratamentul leziunilor inflamatorii prefibrotice se rezumă până în prezent la **corticoterapie** şi/sau **chimioterapie imunosupresoare**. Dat fiind caracterul ireversibil al leziunilor fibroase, rezultatul terapeutic depinde în largă măsură de raportul inflamaţie/fibroză din leziuni în momentul instituirii tratamentului.

Corticoterapia orală sau *parenterală* este aplicată ca medicaţie simptomatică *în majoritatea formelor acute ale PIDF*. În aceste forme măsurile

vizând combaterea edemului lezional şi consecinţele lui au prioritate, corticoterapiei revenindu-i un rol auxiliar, a cărui eficienţă este considerată, de unii autori, ca îndoielnică. Ca exemplu poate fi citat sindromul detresei respiratorii acute a adultului în care efectele corticoterapiei, de stabilizare a membranei lizozomale, reducere a permeabilităţilor capilare şi frânare a fibrogenezei, sunt considerate ca mediocre de numeroşi autori.

În **PIDF** de cauză **necunoscută** *corticoterapia* asociată sau nu cu medicaţie imunosupresivă, este sistematic aplicată în *formele active* de boală. Particularităţile tratamentului în FPI au fost detaliate la subcapitolul respectiv. În PIDF asociate cu boli sistemice (sarcoidoză, colagenoze, vasculite ş.a.), normele aplicării corticoterapiei şi imunodepresoarelor sunt cele valabile pentru boala de fond.

Corticoterapia este în general apreciată ca puţin activă în histiocitoza X şi neindicată în pneumoconiozele minerale.

Insuficienţa respiratorie cronică din stadiile avansate ale bolii face necesară oxigenoterapia, ca mijloc de corectare a hipoxemiei.

În funcţie de severitatea hipoxemiei, oxigenoterapia poate fi administrată fie numai în cursul eforturilor (dispozitive portabile sau rulante cu sursă de oxigen lichid), fie cvasipermanent la domiciliu (extractoare de oxigen din aerul atmosferic) sau în spital (cu sursă de oxigen lichid). Oxigenoterapia prelungită (minim 12 ore pe zi) poate ameliora toleranţa la efort la unii pacienţi cu FPI şi creşte durata supravieţuirii. Oxigenoterapia cu flux mic, în regim continuu, trebuie prescrisă la toţi pacienţii cu hipoxemie de repaus, mai ales în prezenţa policitemiei şi a cordului pulmonar. Desaturarea arterială din timpul somnului, ca şi cea de efort, trebuie tratate pentru a menţine SaO_2 de minim 90%.

Dezvoltarea cordului pulmonar şi a insuficienţei cardiace drepte impune măsuri specifice. Diureticele şi oxigenoterapia pot contribui substanţial la reducerea fenomenelor congestive şi a hipertensiunii pulmonare hipoxice. Folosirea vasodilatatoarelor (isosorbid dinitrat, nitrendipina) este controversată.

Ca ultimă resursă, în special la bolnavii tineri cu evoluţie rapidă spre insuficienţă respiratorie, intră în discuţie **indicaţia de transplant pulmonar**, uni- sau bilateral, sau cardiopulmonar. Câmpul de aplicare al indicaţiei este însă restrâns de corticoterapia în doze mari sub care se află majoritatea bolnavilor (risc operator crescut).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

DAYTON C.S. et all. – Outcome of subjects with idiopathic pulmonary fybrosis who fail corticosteroid therapy. Implications for further studies, *Chest,* 1993, 103, 69-73.

HUNNINGHAKE G.W. et all. – Approaches to the treatment of pulmonary fibrosis, *Am. J. Respir.* Crit Care Med., 1995, 151, 915-918.

MORNEX J.F. et all. – From granuloma to fibrosis in intestitial lung diseases: molecular and cellular interactions, *Eur. Respir. J.,* 1994, 7, 779-785.

ORENS J.B. et all. – The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy – a prospective study, *Chest*, 1995, 108, 109-115.
PANOS R.J. et all. – Clinical deterioration in patients with IPF: causes and assessment, *Am. J. Med.* 1990, 88, 394-404.
REYNOLDS H.Y. – Bronchoalveolar lavage, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1987, 135, 250-258.
REYNOLDS H.G. – Interstitial lung diseases. In „Harrison's of Internal Medicine". 14th ed., Ed. Pauci A. S. et all., Mc Graw-Hill, 1998.
SAAG K.G. et all. – Rheumatoid arthritis lung disease; determinants of physiologic and radiologic abnormalitis, *Arthritis Rheum.*, 1996, 39, 1 711-1 719.
SAAG G.K. et all. – Interstitial lung diseases in „Textbook of Pulmonary Diseases". 6th ed., Ed. Baum G.L. et al. Lippincott-Raven, 1998.
SCHWARTZ D.A. – Determinants of progression in idiopathic pulmonary fibrosis, *Am. J. Resp. Crit Care Med.*, 1994, 149, 444-449.
SCHWARTZ D.A. et all. – Determinants of bronchoalveolar lavage celularity in idiopathic pulmonary fibrosis, *J. Appl. Physiol.*, 1991, 71, 1 688-1 693.
STEEN V.D. et all. – Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum.*, 1994, 37, 1 283-1 289.

CAPITOLUL X

SINDROAME PULMONARE ASEMĂNĂTOARE PNEUMOPATIILOR INTERSTIŢIALE FIBROZANTE

Dr. MARICA CONSTANTIN

Histiocitoza X 257
Definiţie 257
Epidemiologie 257
Manifestări clinice 258
Explorări paraclinice 258
Morfopatologie 260
Patogeneză 261
Evoluţie şi prognostic 262
Tratament 262
Boop. Bronşiolita obliterantă cu organizare pneumonică 263
Probleme generale 263
Tablou clinic 263
Explorări paraclinice 264
Diagnostic 266
Tratament 267
Pneumopatii medicamentoase 267
Bibliografie selectivă 271

HISTIOCITOZA X

Definiţie. Histiocitoza X pulmonară este o granulomatoză cu celule Langerhans cu manifestări predominant pulmonare. Această definiţie explică utilizarea preferenţială a termenului de granulomatoză pulmonară cu celule Langerhans (GPCL). Ea constituie una din formele clinice de granulomatoze cu celule Langerhans care cuprinde *forme diseminate* (boala Letterer Siwe), *multifocale* (în particular boala Hand Schuller Christian care asociază diabet insipid, exoftalmie, afectări osoase) şi *localizate* (osoase sau pulmonare).

Histiocitoza X pulmonară este o *granulomatoză* caracterizată histologic prin agregate celulare (eozinofile, limfocite, plasmocite, neutrofile), conţinând celule histiocitare de tip particular, identice cu celule Langerhans din epidermul normal, în care se evidenţiază ultramicroscopic „corpi X“ intracitoplasmatici în formă de baghetă sau rachetă (corpii Birbeck).

Epidemiologie. GPCL este descrisă clasic în cadrul pneumopatiilor interstiţiale cronice difuze de etiologie necunoscută, cu leziuni histopatologice localizate mai ales peribronşiolar.

Este o afecţiune rară, a cărei incidenţă exactă rămâne necunoscută datorită frecvenţei formelor asimptomatice cu rezoluţie spontană. Reprezintă < 5% din pneumopatiile interstiţiale biopsiate pe cale chirurgicală.

Afectează în principal adulţii tineri cu frecvenţă maximă între 20 şi 40 ani şi un raport M/F în jur de 1,4/1.

Elementul epidemiologic cel mai important este prezenţa tabagismului (90% din cazuri). Abseţa tabagismului la un pacient cu tablou de fibroză pulmonară interstiţială difuză cronică face improbabil diagnosticul de GPCL.

MANIFESTĂRI CLINICE

Tabloul clinic este polimorf. Aproximativ 1/4 din cazuri sunt asimptomatice, şi sunt descoperite cu ocazia unor radiografii toracice. Majoritatea cazurilor recunosc însă existenţa unor manifestări respiratorii: tuse seacă, asociată mai rar cu o dispnee de efort. Rareori apar dureri toracice inaugurale, care pot exprima un pneumotorax sau mai rar o localizare costală a bolii.

Semnele generale ca febra, astenia, scăderea ponderală se observă la 30% din cazuri, asociate de obicei simptomelor respiratorii. Intervalul de timp între apariţia semnelor funcţionale şi/sau generale şi diagnosticul bolii este variabil, în medie, 6 luni.

Pneumotoraxul spontan, bilateral sau repetat produs prin ruptura chisturilor subpleurale conduce la diagnosticarea GPCL în aprox. 10% din cazuri, mai ales la adulţii tineri. Diagnosticul histiocitozei X este facilitat şi de descoperirea eventualelor *determinări extratoracice*, cele mai caracteristice fiind diabetul insipid, lacunele osoase craniene şi granuloamele indolente, juxtadentare.

Afectarea pulmonară poate fi observată în cazul unei forme multifocale de boală cu localizări mai frecvent osoase (10% din cazuri craniu, cot, pelvis, maxilare, ORL) şi hipotalamo-hipofizare (diabet insipid), care precedă leziunile pulmonare. Localizările ganglionare periferice, hepatosplenice, cutanate sau tiroidiene sunt foarte rare.

Examenul fizic al toracelui este sărac, cu excepţia cazurilor cu pneumotorax, cord pulmonar cronic sau localizări costale. Hipocratismul digital este excepţional.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Radiografia toracică obiectivează prezenţa mai multor leziuni elementare frecvent asociate, în ciuda absenţei sau prezenţei unor discrete manifestări respiratorii.

Nodulii – sunt de obicei numeroşi, cu diametre frecvent sub 5 mm, contur neregulat, stelaţi. Pot fi excavaţi, cu pereţi iniţial mai groşi şi ulterior subţiri. Nodulii volumino i sunt rar întâlniţi. Aspectele exclusiv nodulare sau dominant nodulare sunt nai rare; ele reprezintă de obicei forme recente de GPCL.

Aspectul radiologic cel mai frecvent observat în GPCL este *reticulaţia* sau *reticulonodulaţia difuză*.

Chisturile – apar în stadiile avansate de GPCL. Ele rezultă din dilatarea bronşiilor sau bronşiolelor şi din arii de parenchim pulmonar distrus. Au diametre mai mici de 10 mm, limite fine, formă rotundă sau ovalară. Când sunt multiple, diseminate, sugerează leziuni vechi, fibroase; ele se pot asocia cu bule sau plaje de emfizem.

Sediul localizărilor radiologice este caracteristic: bilateral, adesea simetric, predominând în zonele superioare şi medii ale plămânilor, respectând adesea unghiurile costofrenice. Asocierea imaginilor chistice şi cu aspect reticulonodular, predominant în regiunile superioare şi medii este foarte sugestiv de GPCL.

Într-un număr foarte mic de cazuri (5%) – radiografia toracică este normală.

Examenul tomografic computerizat cu rezoluţie înaltă reprezintă o explorare esenţială în diagnosticul GPCL. El permite o apreciere mai bună a leziunilor elementare şi mai ales aspectul de noduli excavaţi. De asemenea examenul poate decela modificări şi la pacienţii cu radiografii toracice normale; el poate arăta că aspectul reticulonodular de pe radiografia toracică standard se suprapune într-un număr mare de cazuri pe chisturi. Chisturile sunt multiple, diseminate în ambele câmpuri pulmonare, distribuite omogen în teritoriile centrale şi periferice subpleurale cu predominanţă în regiunile superioare ale plămânului. Ele sunt bine delimitate, au diametre mai mici de 10 mm, perete fin, regulat şi formă rotundă sau poliedrică. Chisturile sunt situate în contact cu arteriolele, ceea ce sugerează originea lor bronşiolară. Chisturile pot creşte în dimensiuni devenind confluente cu formarea de spaţii aeriene voluminoase (leziuni buloase), întotdeauna bine delimitate. Nodulii (<10 mm) sunt frecvent observaţi, cel mai adesea asociaţi chisturilor, aspect sugestiv de GPCL regăsit în 2/3 din cazuri. Studiul longitudinal al cazurilor arată că în cursul GPCL există o evoluţie secvenţială a leziunilor: noduli, noduli excavaţi, chisturi cu pereţi groşi, apoi chisturi cu pereţi fini.

Tomografia computerizată permite ghidarea prelevărilor bioptice.

Explorarea funcţională respiratorie. 10-15% din pacienţi au funcţie respiratorie normală, în ciuda anomaliilor radiologice prezente. Cea mai frecventă tulburare funcţională este scăderea capacităţii de transfer a CO (TLCO) (70-80% din cazuri). Poate fi observată izolat, dar adesea se asociază cu scăderea CV, sau cu un sindrom obstructiv (neobişnuit în alte fibroze interstiţiale) sau cu un sindrom restrictiv asociat cu conservarea debitelor ventilatorii. Raportul VR/CPT este crescut în 2/3 din cazuri. Poate fi prezentă o hipoxemie de repaus şi o creştere a gradientului alveoloarterial în oxigen, majorat de efort.

Biologic, se poate observa hiperleucocitoză moderată. Nu există sindrom inflamator, alterarea imunităţii celulare, modificări ale imunoglobulinelor serice sau ale enzimei de conversie, modificări întâlnite în alte tipuri de

fibroze interstiţiale. Creşterea fosfatazei alcaline este probabil secundară unei afectări osoase sau hepatice.

Endoscopia bronşică este normală.

Datele LBA, foarte caracteristice, evidenţiază o hipercelularitate cu predominanţă macrofagică (care reflectă mai mult tabagismul pacientului), procente moderat crescute de eozinofile şi neutrofile; limfocite crescute cu predominanţă celulară CD_8. În LBA creşterea peste 5% a celulelor CD_{1a+} care fixează anticorpul monoclonal OKT_6 este practic patognomonică. De asemenea *studiul ultrastructural* al celulelor permite evidenţierea celulelor Langerhans purtătoare de corpi X.

Formele atipice de boală sunt foarte rare. Au fost descrise forme cu predominanţa hipertensiunii arteriale pulmomonare şi forme radiologice particulare cu opacităţi nodulare pure, opacităţi de tip alveolar unilaterale, prezenţa nivelului de lichid în cavităţile aeriene chistice, adenopatii mediastinale.

MORFOPATOLOGIE

Macroscopic leziunile caracteristice ale GPCL sunt constituite din noduli imprecis delimitaţi, cu dimensiuni <1 cm, cu distribuţie subpleurală şi imagini cavitare asociate cu chisturi pulmonare. În stadiile avansate ale bolii se observă aspectul în „fagure de miere" cu localizare, în principal, în regiunile superioare şi medii ale plămânului.

Microscopia optică evidenţiază granulomul cu celule Langerhans patognomonic. Celulele Langerhans au nucleul mic, citoplasmă slab eozinofilică, palidă, cu particule fagocitate puţine sau absente. Celulele sunt uşor de identificat imunohistochimic datorită exprimării la suprafaţa lor a antigenelor membranare $CD1_a$ (recunoscută de anticorpii T_6) şi prin identificarea proteinei S_{100} intracitoplasmatice (mai puţin specifică). În plus, la microscopia electronică celulele Langerhans conţin organite intracitoplasmatice caracteristice: granulele Birbeck.

În granulom, celulele Langerhans se asociază cu un număr variabil de eozinofile, limfocite, neutrofile, macrofage, fibroblaste şi mai rar cu celule gigante. Leziunile sunt focale, imprecis delimitate, lăsând între ele ţesut pulmonar sănătos şi mai ales sunt centrate în jurul bronşiolelor distale (terminale şi respiratorii) ca şi în jurul arteriolelor care le însoţesc.

Astfel, poate apărea o angeită nespecifică cu celule mononucleate, afectarea vasculară exprimându-se cel mai des sub forma unor *obliterări fibroase* ale vaselor.

Aspectul histopatologic variază în funcţie de stadiul bolii. Iniţial, leziunile sunt localizate la nivelul peretelui bronşic distal, care apare infiltrat de celulele Langerhans. Acestea pot fi recunoscute la microscopie şi pot să reprezinte peste 50% din leziunile celulare active. Leziunile iniţial conţin limfocite în număr variabil, localizate la periferia granulomului; apoi într-un stadiu ulterior se observă apariţia eozinofilelor. În evoluţie, numărul celulelor

Langerhans scade, iar infiltratul inflamator este înlocuit fie de fibroză sub forma unor cicatrice stelate, caracteristice, fie de cavităţi chistice confluente, cu aspect de „plamân în fagure de miere". Cavităţile chistice observate în stadiile iniţiale ale GPCL sunt datorate distrucţiei peretelui bronşiolar, pe când în stadiile tardive sunt consecinţa fenomenelor de retracţie şi a emfizemului. Necroza este rar întâlnită în GPCL.

PATOGENEZA

Patogeneza GPCL este necunoscută, dar afecţiunea probabil reprezintă un răspuns imun necontrolat sau reglat prin celule Langerhans. Aceste celule sunt predominente în leziunile inflamatorii iniţiale. Proliferarea histiocitelor atipice (celule Langerhans) poate fi un proces reactiv sau neoplazic.

GPCL reprezintă foarte probabil un răspuns reactiv (imun) la iritanţi inhalaţi sau la alergeni. Distribuţia peribronşiolară (bronhocentrică) a leziunilor susţine ipoteza răspunsului la stimuli inhalaţi. Fumul de tutun (fumatul se întâlneşte la peste 90% din pacienţi), poate să stimuleze celulele Langerhans din plămân şi replicarea acestora poate să perpetueze o alveolită.

Fumatul de ţigări se asociază cu hiperplazia celulelor neuroendocrine pulmonare şi cu creşterea nivelelor de peptide „bombesin-like" în căile aeriene inferioare; bombesina este chemotactică pentru monocite şi miotgenă pentru fibroblaste şi poate juca un rol în răspunsurile inflamatorii şi fibrotice. La pacienţii cu GPCL,. în examenele biopsice pulmonare, se găseşte o creştere de peste 10 ori a peptidelor „bombesin-like", faţă de fumători sau pacienţii cu fibroză interstiţială difuză. Hiperplazia celulelor neuroendocrine poate să recruteze şi să activeze fagocitele mononucleare şi celulele Langerhans din plămân. Alţi efectori celulari (limfocite, monocite, plasmocite, eosinofile) sau humorali, pot să contribuie de asemenea la patogeneza GPCL.

Ipoteza unei leziuni bronşiolare induse de fumat responsabilă de acumulare, la acest nivel de C.L., nu explică posibilitatea apariţiei a GPCL la nefumători, ca şi asocierea unor localizări extrapulmonare.

Diagnosticul este sugerat de prezenţa tomodensitometrică a aspectului nodulochistic predominant în zonele superioare pulmonare, la un subiect tânăr fumător, asimptomatic, având o formulă citologică a LBA cu hipercelularitate importantă macrofagică, cu eozinofilie moderată şi un procent de celule CD_{1a} mai mare sau egal cu 5%. Biopsia pulmonară este indicată în cazurile de pneumotorax iterativ sau persistent sau în cazurile cu imagini nodulare şi simptomatologie simulând fie o tuberculoză, fie o sarcoidoză sau tumori metastatice. La femei cu modificări radiologice chistice trebuie luată în consideraţie eventualitatea unei limfangiomiomatoze.

Diagnosticul de certitudine este histopatologic şi constă în evidenţierea granulomului cu celule Langerhans.

Biopsia din leziunile extratoracice poate pune indirect diagnosticul de GPCL.

EVOLUȚIE ȘI PROGNOSTIC

Evoluţia GPCL este imprevizibilă. Schematic pot exista 3 modalităţi evolutive:

1. În majoritatea cazurilor evoluţia este spontan favorabilă sau sub tratament cortizonic cu o rezoluţie parţială sau completă a anomaliilor radiologice, de obicei fără paralelism cu datele funcţionale respiratorii care pot arăta dezvoltarea sau agravarea sindromului obstructiv.

2. Aproximativ 10% din cazuri au evoluţie severă cu pneumotorax repetat sau cu dezvoltarea unei insuficienţe respiratorii progresive.

3. În restul cazurilor se observă radiologic dispariţia nodulilor care sunt înlocuiţi de chisturi iniţial cu pereţi groşi apoi cu pereţi subţiri şi evoluţie stabilă ulterioară. Nu există întotdeauna o corelaţie între anomaliile radiologice şi cele funcţionale în cursul evoluţiei.

Rolul întreruperii sau continuării fumatului asupra modului de evoluţie a GPCL este greu de precizat. Continuarea fumatului nu pare să influenţeze evoluţia GPCL, însă acesta are rol important în apariţia ulterioară (în medie la 10 ani) a unor tumori maligne primitive.

Deşi cazurile de GPCL sunt puţin numeroase, au fost individualizaţi unii *factori de prognostic nefavorabili*: apariţia GPCL la vârste extreme, forme chistice pe radiografie sau CT, pneumotorax iterativ, existenţa unor localizări extratoracice (excepţie afectarea osoasă care nu implică un prognostic particular), alterări importante ale funcţiei respiratorii iniţiale. Nici unul din aceste criterii nu este suficient de precis pentru a formula un prognostic sigur.

TRATAMENT

Raritatea cazurilor de GPCL, frecvenţa formelor rezolutive sau stabilizate fără nici un tratament face dificilă aprecierea eficacităţii diferitelor terapii. Costicosteroizii sunt indicaţi în formele recente granulomatoase ale bolii. Prednisonul este administrat în doză iniţială de 0,75 până la 1 mg/kgcorp/ 24 ore, urmat de scăderea progresivă a dozei pentru o durată totală de 6 până la 12 luni.

D – penicilina a fost folosită la unii pacienţi cu GPCL, la care boala s-a agravat sub corticosteroizi; rezultatele sunt neconcludente şi modeste (ameliorare subiectivă).

Infecţiile bronhopulmonare, care reprezintă o cauză frecventă a decompensării funcţionale a GPCL, trebuie tratate precoce şi riguros. Este necesară oprirea fumatului care, deşi nu influenţează evoluţia bolii constituite, totuşi reprezintă un element major de prevenire a dezvoltării unui cancer bronhopulmonar. În plus, continuarea fumatului stă la originea unei bronhopatii cronice obstructive şi leziunilor vasculare, în special coronariene. Cele două complicaţii sunt responsabile de decesul unui număr mare de pacienţi cu GPCL.

BOOP. BRONŞIOLITA OBLITERANTĂ CU ORGANIZARE PNEUMONICĂ

PROBLEME GENERALE

Bronşiolita obliterantă cu organizare pneumonică (BOOP) este o entitate clinic-morfo-patologică distinctă şi relativ recent recunoscută. Ea se caracterizează printr-un proces pulmonar subacut, cu infiltrate alveolare focale (mimând pneumonia) şi ţesut de granulaţie care obstruează micile bronşiole şi se extinde în parenchimul pulmonar.

BOOP este un tip de răspuns inflamator nespecific la agresiuni de intensitate medie, exercitate la nivel bronhiolo-alveolar. Acolo unde în spaţiile aerifere distale are loc o denudare a membranei bazale, fără lezarea ei, fibroblastele interstiţiale migrează intraluminal. Acestea exprimă un fenotip miofibroblastic şi se înconjură de depozite conjunctive, dând naştere unor dopuri intraalveolare tipice de ţesut de granulaţie.

Cel mai adesea agentul lezional nu mai poate fi identificat, BOOP-ul rămânând „idiopatic" („*Cryptogenic Organizing Pneumonia*").

Apariţia tabloului morfopatologic de BOOP a fost demonstrată însă într-un număr foarte mare de boli, prezentate în tabelul I.

TABELUL I

Bolile cu tablou morfologic de BOOP

1. Boli infecţioase (virusuri, inclusiv HIV, micoplasme, bacterii, fungi)
2. Leziuni alveolare difuze postexpunere chimică
3. Pneumonia de aspiraţie
4. Pneumonia cronică cu eozinofile
5. Sarcoidoza
6. Vasculite şi colagenoze (boala Wegener. LES, artrita reumatoidă, poli- şi dermatomiozita, boala mixtă de ţesut conjunctiv).
7. Colita ulceroasă
8. Ciroza biliară primitivă
9. Reacţii de tip „Grefă-Versus-Gazdă" şi de respingere a grefei pulmonare
10. Plămânul uremic
11. Tromboze pulmonare
12. BOOP postiradiere
13. BOOP peritumoral
14. BOOP postmedicamentos (bleomicină, amiodaronă, acebutolol)
15. SDRA (sindromul de detresă respiratorie a adultului)
16. Bronşiectazii

TABLOU CLINIC

Boala apare la vârste cuprinse între 45 şi 75 de ani. Debutul tipic este caracterizat prin triada: sindrom pseudogripal, tuse seacă, dispnee recentă, progresivă. Se întâlneşte la trei sferturi din bolnavi şi apare de regulă la 4-6 săptămâni de la agresiune.

În aprox. 5% din cazuri se pot asocia la acest debut nespecific transpiraţii nocturne, scădere ponderală, wheezing.

Rareori boala debutează cu hemoptizii întâlnite în cazul excavării blocurilor de condensare alveolară.

Examenul obiectiv este de regulă nespecific; se pot decela la auscultaţie raluri crepitante fine difuz răspândite.

EPLORĂRI PARACLINICE

Tabloul radiologic constă din opacităţi de tip pneumonic, difuze, uneori bilaterale. Aspectele cel mai frecvent întâlnite sunt:

– infiltrate pulmonare periferice, multiple, cu tendinţă la agregare, frecvent bilaterale şi uneori migratorii, imagine prezentă în 80% din cazuri;

– afectare pulmonară reticulară difuză cu aspect de pneumonie interstiţială, în 12% din cazuri;

– pneumonie focală solitară.

Mai rar pot să apară: îngroşare pleurală şi cu pleurezie; nodul pulmonar solitar; aspect micronodular difuz, pretând la diagnostic diferenţial cu miliara tuberculoasă; excavări unice sau multiple; pneumatocele.

Pe **tomografia computerizată** leziunile apar adesea mai extinse decât arată radiografia clasică; ele constau în zone de condensare alveolară, opacităţi micronodulare cu localizare mai ales periferică şi în baze. Pereţii bronşici sunt îngroşaţi şi dilataţi. Bronhografia arată o dilatare uniformă a bronhiilor segmentare, cu terminaţie conică distală şi absenţa umplerii alveolare.

La **examenul lichidului de LBA** se găseşte o celularitate global crescută, predominant limfocitară, cu eozinofile normale sau uşor crescute şi cu macrofage cu citoplasmă spumoasă. Raportul CD4/CD8 este scăzut, CD57+ au valori normale, iar CD25 sunt prezente în proporţie crescută.

În 40% din cazuri sunt prezente în LBA plasmocite. CD57 cu valori normale sunt folosite ca parametru de discriminare între alveolitele alergice extrinseci şi BOOP.

Proporţia de limfocite este folosită pentru diagnosticul diferenţial cu FPI.

O proporţie mai mică de 20% limfocite pledează mai curând pentru FPI decât pentru BOOP. Eozinofilele prin LBA pot să contribuie de asemenea la diferenţierea dintre pneumonia eozinofilică cronică şi BOOP; în pneumonia eozinofilică, eozinofilele depăşesc 20%.

Tabloul funcţional respirator. Afectarea funcţiei respiratorii a plămânului este foarte frecventă. Datorită ocupării spaţiilor aeriene distale cu ţesut inflamator, se constituie o disfuncţie ventilatorie predominant restrictivă, adesea severă, cu reducerea tuturor volumelor pulmonare, inclusiv a volumului rezidual şi a capacităţii reziduale funcţionale.

Scăderea suprafeţei de schimb gazos duce la o scădere a factorului de transfer (TLCO) sub 80% din valoarea prezisă, la circa trei sferturi din cazuri.

Hipoxemia moderată de repaus şi agravată brusc la efort este frecvent întâlnită, fiind uneori însoţită de hipocapnie.

Disfuncţia ventilatorie are o componentă obstructivă, relativ reversibilă, dar concomitenţa în teritoriile învecinate a leziunilor de tip bronşiolită obliterantă poate să dea un tablou mixt, restrictiv şi obstructiv, grav.

Tabloul bio-umoral este nespecific; adesea se constată un sindrom inflamator cu VSH cu valori foarte mari şi prezenţa de proteină C reactivă.

Tabloul morfopatologic este definitoriu pentru BOOP şi constă în acumularea intraluminală, în spaţiile aeriene distale (bronhiole respiratorii, ducte alveolare, alveole), de ţesut inflamator cu depozite de colagen, fibroblaste, limfocite, plasmocite, macrofage alveolare şi, uneori, neutrofile, eozinofile şi mastocite.

Pereţii alveolari rămân indemni, iar fibroblastele pot să treacă prin porii Kohn de la o alveolă la alta, dând un aspect microscopic în fluture. Interstiţiul poate fi infiltrat cu mononucleare, pasager şi în grade variabile.

În faze mai avansate să remarcă apariţia intraluminal de celule spumoase („foamy cells"), care la examenul ultramicroscopic se dovedesc a fi macrofage alveolare ce fagocitează şi degradează dopurile de fibrină. Acest aspect pledează pentru caracterul autolimitat al procesului.

Deoarece multe din bolile consemnate în tabelul I se asociază atât cu BOOP, cât şi cu bronşiolita obliterantă, leziunile BOOP pot să coexiste cu fenomene inflamatorii bronşiolare şi interstiţiale.

Cordier defineşte 3 grupe clinico-radiologice cu *evoluţie şi prognostic* diferite:

- primul grup se manifestă prin dispnee moderată, şi tablou radiologic de tip pneumonic cu multiple zone de condensare alveolară, periferice, bilaterale; este tipul clasic, cu răspuns bun la corticoterapie;
- al doilea grup asociază dispnee, dureri toracice şi uneori hemoptizii, crepitante şi ronhusuri şi imagine radiologică de bloc pneumonic solitar; răspunsul la cure lungi de cortizon este satisfăcător;
- al treilea grup se prezintă cu dispnee importantă, crepitante uscate, eventual hipocratism digital şi cu imagine radiologică reticulară care mimează o afectare interstiţială. Răspunsul la cortizon este foarte lent sau absent, astfel încât prognosticul este rezervat.

În general însă BOOP este o boală benignă şi este posibil ca multe cazuri să rămână nediagnosticate datorită tendinţei la autolimitare. Formele extinse însă pot să genereze insuficienţă pulmonară rapid progresivă, dar recunoscute în timp util beneficiază de terapie cortizonică. Decesele cauzate de BOOP sunt rare şi sunt reprezentate de cazurile nerecunoscute şi netratate. La aceşti pacienţi se identifică leziuni de fibroză intraalveolară organizată, expresia stadiului fibrotic final al bolii.

Elementele de prognostic nefavorabil sunt: apartenenţa la grupul clinico-radiologic cu afectare pulmonară difuză, o proporţie mică de limfocite în lichidul de LBA, prezenţa unei disfuncţii ventilatorii mixte severe.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. BOOP este un diagnostic rar. El poate să intre în discuţie la orice bolnav adult cu un istoric recent de dispnee, tuse seacă şi sindrom pseudogripal, la care se instalează rapid semne de insuficienţă pulmonară şi la care se găseşte un tablou radiologic sugestiv.

Diagnosticul de certitudine este morfopatologic şi constă în demonstrarea existenţei de muguri de ţesut de granulaţie intraluminal alveolar, ductal şi în bronşiolele terminale. Dat fiind caracterul difuz şi neuniform al leziunilor, biopsia pulmonară transbronşică, precum şi cea transtoracică ghidată computer-tomografic nu sunt suficient de performante. Biopsia „la vedere", prin toracoscopie, este cel mai adesea demonstrativă.

Date recente sugerează că existenţa unui tablou clinico-radiologic tipic, excluderea unui proces infecţios pulmonar şi un profil celular caracteristic al lichidului LBA ar fi suficiente pentru a justifica începerea corticoterapiei.

Răspunsul bun la corticoterapie este considerat o probă terapeutică a diagnosticului de BOOP.

Diagnosticul diferenţial. Date fiind debutul clinic nespecific, aspectul polimorf al tabloului radiologic, ca şi caracterul de epifenomen la o gamă largă de afecţiuni, BOOP trebuie avut în vedere într-o multitudine de situaţii.

În principal tabloul său necesită diferenţierea de alte boli infiltrative pulmonare şi de BPOC.

Cea mai frecventă confuzie este făcută încă cu *bronşiolita obliterantă*, ambele afecţiuni fiind expresia unor reacţii respiratorii postagresive ale epiteliului respirator, cu debut clinic asemănător. Totuşi aceste boli se deosebesc fundamental, bronşiolita obliterantă fiind caracterizată de o disfuncţie ventilatorie obstructivă cu hiperinflaţie pulmonară şi transfer gazos normal. Morfopatologic ea arată o îngustare a căilor aeriene cu diametrul de 1-6 mm, neafectând ductele alveolare şi alveolele. Răspunsul la corticoterapie este modest.

Aspectul de bloc pneumonic unic sau multiplu, mai ales în contextul clinic nespecific amintit (febră, tuse, dispsnee), necesită diferenţierea microbiologică şi histopatologică de *pneumonia bacteriană*, BOOP nerăspunzând la antibioterapie, ci exclusiv la cortizon.

Afectarea difuză cu aspect de pneumopatie interstiţială poate să creeze confuzii cu *fibroza pulmonară idiopatică*, dar contextul limfocitar mult crescut şi scăderea raportului CD4/CD8 în lichidul de LBA sunt sugestive de BOOP.

Aspectul radiologic infiltrativ fugace, recurent, pretează la diferenţierea de *pneumonia cronică cu eozinofile* şi de *alveolita extrinsecă*, de care se distinge prin calitatea diferită a populaţiei limfocitare şi prin creşterea eozinofilelor în LBA.

BOOP trebuie avută în vedere şi în diagnosticul diferenţial al *imaginilor nodulare pulmonare multiple* (cel mai mai frecvent metastaze pulmonare multiple), al miliarei, al nodului pulmonar solitar, al cavernelor.

O problemă importantă de diagnostic o constituie individualizarea BOOP ca *manifestare* (determinare) *pulmonară a unor boli de sistem*. În lupusul

eritematos sistemic BOOP se adaugă celorlalte manifestări pulmonare clasic descrise (pneumonită, fibroză interstiţială, hemoragii alveolare, pleurite etc.). În artrita reumatoidă trebuie făcută distincţia dintre nodulii reumatoizi şi infiltratele BOOP. Granulomatoza Wegener poate asocia, în perioadele de remisiune, fenomene BOOP; distincţia este exclusiv morfopatologică, mai ales că atât BOOP, cât şi boala Wegener în activitate au aspect radiologic infiltrativ cu potenţial de excavare.

BOOP postiradiere reprezintă o reacţie postagresivă distinctă de pneumonita postiradiere; ea nu apare strict în zona de iradiere, poate să îmbrace aspect de infiltrate pulmonare multiple migratorii şi nu evoluează niciodată spre fibroză pulmonară.

TRATAMENT

Simptomele sunt reduse rapid prin administrarea de prednison 30-60 mg/zi (0,5-1 mg/kg corp/zi); tratamentul este urmat de resorbţia leziunilor radiologice şi restabilirea funcţională completă la peste 2/3 din cazuri. Durata tratamentului este prelungită, până la 12 luni. După obţinerea unui răspuns favorabil, de obicei în 1-3 luni, dozele de corticosteroizi se reduc progresiv. La unii pacienţi poate fi necesară menţinerea unei doze de 10-20 mg prednison pe zi pe o perioadă nedefinită.

BOOP din colagenoze, ca şi formele cu afectare difuză, răspund nesatisfăcător la corticoterapie şi au o evoluţie nefavorabilă.

În cazul contraindicaţiei corticoterapiei sau lipsei de răspuns se pot încerca şi alţi agenţi imunosupresori (exemplu ciclofosfamidă) dar cu rezultate mai slabe.

PNEUMOPATII MEDICAMENTOASE

Pneumopatiile induse de medicamente au început să fie recunoscute din ce în ce mai frecvent. O parte din acestea sunt *reacţii de hipersensibilizare* sau alergice şi astfel impredictibile. Multe medicamente însă au o *toxicitate pulmonară directă* şi care nu devine manifestă decât relativ rar, la doze mari (dependenţă de doză) şi/sau la administrare prelungită (efect cumulativ).

Lista medicamentelor care pot produce reacţii pulmonare este relativ mare, dar incidenţa acestor reacţii este relativ mică, cu puţine excepţii. Principalele grupe de medicamente care potenţial pot produce toxicitate pulmonară sunt antiinflamatoare, antimicrobiene, droguri ilicite, medicamente cardiovasculare sau psihotrope etc. (tabelul II). O grupă specială o reprezintă medicamentele citotoxice (tabelul III), care produc pneumopatii iatrogene din cele mai diverse.

Formele anatomoclinice de pneumopatii induse de medicamente sunt de asemenea foarte diverse; mai importante sunt: infiltratele pulmonare cu eozinofilie, edemul pulmonar noncardiogen (însoţit sau nu de SDRA), pneumonita

TABELUL II

Principalele medicamente noncitotoxice care pot produce toxicitate pulmonară

Antiinflamatoare	Hidroclorotiazida
Aspirina	Procainamida
Colchicina	Propafenona
Corticosteroizi	*Droguri*
Cromoglicat	Cocaina
Aur	Heroina
Metotrexat	Methadona
AINS	*Psihotrope/antiepileptice*
Penicillamina	Carbamazepina
Antimicrobiene	Clodiazepoxide
Amfotericina	Difenilhidantoina
Isoniazid	Fenotiazide
Nitrofurantoin	Triciclice
PAS	*Diverse*
Pentamidina	Broncriptina
Sulfasalazina	Substanţe de contrast
Cardiovasculare	Estrogeni
Alfametildopa	Metisergide
Amiodarona	Ulei mineral
Anticoagulante	Propilthiouracil
Betablocante	Agenţi tocolitici
Flecainida	

TABELUL III

Medicamente citotoxice care produc toxicitate pulmonară

Azathioprina	Mercaptopurina
Bleomicina	Methotrexate
Busulfan	Mitomicina C
Clorambucil	Azot muştar
Ciclofosfamida	Nitrosouree
Citozine-arabinoside	Procarbazina
Etoposide	Taxol
Melphalan	Vinblastina

interstiţială sau fibroză, sindromul de hemoragie pulmonară (alveolară), revărsatul pleural acut sau cronic, BOOP (bronşiolita obliterantă cu pneumonie în organizare), astmul, reacţiile vasculare pulmonare. Fiecare medicament incriminat poate determina una sau mai multe forme de reacţii pulmonare. Pneumonita interstiţială şi fibroza reprezintă de departe, tipul de pneumopatie medicamentoasă cea mai frecventă şi cu implicaţiile prognostice cele mai mari.

În practică se întâlnesc mai frecvent, câteva *forme clinico-radiologice* de pneumopatii medicamentoase.

1. *Pneumopatiile medicamentoase prin hipersensibilizare* sunt pneumonite difuze, cu infiltrat interstiţial şi alveolar, asociat în formele grave şi cu edem lezional. Cel mai frecvent implicat este metotrexatul, folosit în monoterapie sau polichimioterapie, sau mai rar sărurile de aur, nitrofurantoina. Le-

ziunile pulmonare apar la câteva săptămâni, luni sau ani de tratament, pentru dozele convenţionale.

2. *Pneumopatiile acute toxice, însoţite sau nu de SDRA*, se datorează, în principal bleomicinei, ciclofosfamidei, amfotericinei beta, ciclosporinei, amiodaronei şi aspirinei. Substratul histologic este constituit de o leziune interstiţială acută, difuză, cu colabarea alveolelor, însoţită variabil de displazia pneumocitelor, membrane hialine şi infiltrat inflamator moderat. La peste 25% din cazuri este posibilă evoluţia spre fibroză ireversibilă şi deces prin insuficienţă respiratorie.

3. *Pneumopatiile interstiţiale* sau pneumonitele interstiţiale şi fibroza, reprezintă forma cea mai frecventă de reacţie pulmonară la medicamente (până la 3/4 din cazuri). Ele se pot prezenta ca forme infiltrative difuze, cu evoluţie subacută şi expresie moderată clinică, radiologică şi funcţională (azathioprina, clorambucil, nitrofurantoin). Pneumonita este, sub aspect histologic, interstiţial limfocitară. Rareori pneumopatia este interstiţial descuamativă sau cu infiltrate cu eozinofile.

Fibrozele pulmonare medicamentoase sunt relativ rare. Ele se produc uneori după tratamente prelungite, în special cu bleomicină, busulfan, clorambucil, ciclofosfamidă şi amiodaron. Debutul lor este insidios, cu dispnee progresivă, scădere ponderală şi uneori hiperpigmentare. Aspectul radiologic este clasic de pneumopatie interstiţială fibrozantă, iniţial cu opacităţi reticulo-nodulare, predominent bazale, şi evoluţie în timp spre plămân „în fagure de miere". Tabloul clinic şi radiologic poate fi temporar atenuat prin corticoterapie, dar evoluţia progresivă spre fibroză şi insuficienţă respiratorie, este aproape regula.

Unele medicamente citotoxice şi cardiovasculare produc pneumopatii iatrogene, necesar de cunoscut.

Medicamente antineoplazice pot induce variate reacţii adverse pulmonare, dar mai frecvent pneumonită interstiţială şi fibroză interstiţială. Diferenţierea între cele două tipuri de reacţii pulmonare nu este netă, şi o formă poate progresa în alta. Nici diferenţele morfopatologice nu sunt aşa de profunde: pneumonita interstiţială se prezintă cu un număr mare de celule inflamatorii şi cu mai puţină fibroză, pe când în cazul fibrozei interstiţiale componenta inflamatorie este mică.

Simptomele comune sunt dispneea şi tusea, cu debut insidios. Tusea este, de obicei uscată, sau cu spută mucoasă minimă. Dispneea tinde să progreseze şi să se însoţească de fatigabilitate şi variabil de subfebră. Examenul fizic este aparent sărac: tahipnee (de repaus) şi raluri fine, uscate, bazal. Datele clinice şi de istoric, sunt completate de examenul radiologic pulmonar (leziuni infiltrative bazal) şi de examenul funcţional (restricţie pulmonară şi scăderea capacităţii de difuziune DLCO, hipoxemie). Capacitatea de difuziune pentru CO este cel mai sensibil parametru pentru urmărirea evoluţiei afecţiunii şi poate fi folosit ca test predictiv.

Diagnosticul este de regulă formulat pe baze clinice, radiologice şi funcţionale. Este necesar să se elimine cauzele de infiltrate pulmonare la persoane imunodeprimate, cel mai frecvent infecţioase. Biopsia pulmonară este rareori necesară pentru diagnostic.

Tratamentul presupune întreruperea citostaticului şi încercarea corticoterapiei. Costicosteroizii pot să dea sau să nu dea rezultate.

Bleomicina, medicament antineoplazic larg întrebuinţat, poate să determine rar o reacţie pulmonară acută (6% din pacienţii trataţi), în general reversibilă, şi mai frecvent (aprox. 11% din pacienţii trataţi) o fibroză interstiţială. Incidènţa fibrozei interstiţiale este variabilă cu doza; între 3-5% la o doză totală de bleomicină sub 450 mg, dar peste 3% când doza depăşeşte 500 mg. Medicamentul se acumulează în plămân şi leziunea iniţială este o inflamaţie de cauză toxică şi care ulterior devine fibrotică. Factorii care cresc toxicitatea potenţială a bleomicinei sunt: vârsta avansată, doza totală cumulativă şi iradierea anterioară a toracelui. Leziunile histologice sunt polimorfe, depinzând şi de etapa de diagnostic: proliferare atipică a celulelor alveolare, membrane hialine, metaplazie scuamoasă, displazie epitelială a căilor aeriene distale, fibroză interstiţială şi alveolară.

Tratamentul constă în oprirea administrării bleomicinei şi administrarea de corticosteroizi, cu posibil răspuns favorabil.

Busulfanul este considerat prototipul de medicament citotoxic care produce o pneumopatie medicamentoasă. Întrucât administrarea medicamentului este prelungită, de ani, fibroza interstiţială la busulfan apare după 3-4 ani de tratament, la 2,5-11% dintre pacienţii trataţi. În schimb, probe histologice de toxicitate pulmonară se întâlnesc la 12,5-42,8% din toţi pacienţii trataţi. Tabloul histologic este variat, cu celule atipice bizare (pneumocite tip II), displazii celulare ale epiteliului bronşiolar, celule inflamatorii (variabile ca număr) în interstiţiu şi cel mai frecvent, modificări fibrotice. Foarte rar se poate întâlni aspect de proteinază alveolară.

Tabloul clinic, radiologic şi funcţional este tipic de fibroză interstiţială difuză, de regulă ireversibilă, după întreruperea busulfanului şi administrarea de corticosteroizi.

Metotrexatul, folosit atât în boli neoplazice cât şi inflamatorii, poate produce după administrare orală, i.v., i.m., reacţii pulmonare interstiţiale acute sau cronice, în general reversibile. Reacţiile adverse pulmonare sunt rare la pacienţii care primesc 20 mg/săptămână.

La unii pacienţi, manifestările pulmonare produse de metotrexat se aseamănă cu răspunsurile de hipersensibilizare, cu debut acut-subacut, subfebră, dispnee, adenopatie hilară, eozinofilie şi răspuns la corticosteroizi.

În majoritatea cazurilor, răspunsul pulmonar este de tip fibrotic, de cauză toxică.

Modificările histologice sunt de tipul pneumonitei interstiţiale descuamative sau de tip mixt alveolar-interstiţial, cu celule alveolare atipice, membrane hialine, infiltrat interstiţial cu limfocite, plasmocite, eozinofile şi fibroză interstiţială.

Tabloul clinic, radiologic şi funcţional este asemănător cu al pneumopatiilor interstiţiale difuze fibrozante. Evoluţia modificărilor pulmonare induse de metotrexat este de obicei reversibilă sub corticoterapie; la 7-8% din pacienţi evoluţia este progresivă (fibroză pulmonară ireversibilă cu insuficienţă respiratorie).

Mitomycina C produce toxicitate pulmonară la aprox. 5% dintre pacienţii trataţi. Totuşi, modificările funcţionale pulmonare sunt mult mai frecvente: la aprox. 1/4 din pacienţi după trei cicluri de chimioterapie, DLCO scade peste 20%.

Tipic, tusea, dispneea şi fatigabilitatea se dezvoltă insidios, în câteva luni. Examenul radiologic pulmonar arată infiltrate reticulonodulare difuze, expresie a unor modificări histologice interstiţiale şi alveolare (hiperplazia celulelor alveolare, atipii de pneumocite tip II, infiltrat interstiţial celular şi fibroză variabilă).

Răspunsul la corticoterapie, clinic şi radiologic este prompt, după întreruperea administrării mitomicinei C.

Amiodarona, medicamentul antiaritmic cu largă răspândire, poate produce toxicitate pulmonară la aprox. 5-6% dintre pacienţii trataţi. Pneumonita interstiţială cu evoluţie spre fibroză se produce rar la pacienţii care primesc mai puţin de 400 mg/zi pentru două luni; în schimb, dozele cumulate, administrate ani de zile, pot produce fibroză interstiţială difuză ireversibilă.

Aspectul clinic include dispnee (progresivă), variabil tuse, VSH crescut şi infiltrate alveolare şi interstiţiale difuze la examenul radiologic. Modificările histologice constau în acumularea de macrofage cu aspect spumos în spaţiile alveolare, hiperplazia pneumocitelor de tip II şi lărgirea septurilor alveolare.

Diagnosticul de pneumonită prin amiodaronă este unul de excludere, în condiţiile unui bolnav cardiopat. Trebuie excluse în primul rând pneumoniile infecţioase, embolismul pulmonar şi aspectele pulmonare de stază datorate insuficienţei cardiace. CT toracică fără administrarea de substanţă de contrast, arată infiltrate pulmonare mai dense decât în alte etiologii (amiodarona fiind un compus iodat). LBA poate fi de folos în excluderea unei infecţii pulmonare. Scintigrama pulmonară cu galiu, pozitivă în pneumonita prin amiodaronă, o diferenţiză de embolismul pulmonar sau staza pulmonară (care sunt gallium negative), dar nu de pneumonitele infecţioase.

Amiodarona poate produce, foarte rar, revărsate pleurale mici sau leziuni pulmonare cu aspect de mase.

Pneumonita interstiţială produsă prin amiodaronă răspunde greu sau nu răspunde la corticosteroizi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

AUBIER M. et al. – Pneumologie, Medicine et Science, Flamarion, 1996.

CORDIER J.F. – Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of caracteristic clinical profiles in a series of 16 patients, *Chest*, 1989, 96, 999-1 004.

FAIRE A.E. et al. – Amiodarone pulmonary toxicity: a multidisciplinary review of current status, *South Med. J.*, 1993, 86, 67-77.

JULES-ELIYSEA K. et al. – Bleomycin – induced pulmonary toxicity, *Clin. Chest Med.*, 1990, 11, 1-20.

KREISMAN H. et al. – Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy, *Semin. Oncol.*, 1992, 150, 1 169-1 173.

LYNCH J.P. III, RAGHU G. – Major pulmonary disease syndromes of unkonwn etiology, În „Textbook of Pulmonary Disease“, 6th ed. Ed. by Baum G.L. et al., Lippincott-Raven, 1998

MALPAS J.S. et al. – Langerhans cell histiocytosis in the adult, *Med. Pediatr. Oncol.*, 1996, 27, 540-546.

SOLER P. et al. – Pulmonary Langerhans cell granulomatosis (Histiocystis X), *Ann. Rev. Med.*, 1992, 43, 105-115.

WILLIS B. et al. – Disease course and late sequelae of Langerhans'cell histiocytosis: 25-years experience at the University of California, San Francisco, *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2 073-2 082.

CAPITOLUL XI

PNEUMOCONIOZELE

Prof. Dr. T. NICULESCU

Probleme generale 273
Clasificarea pneumoconiozelor 274
Etiologie 276
Clasificarea internaţională a radiografiilor de pneumoconioze 281
Silicoza 284
Etiologie 284
Patogenie 286
Morfopatologie 287
Tablou clinic 287
Explorări paraclinice 288
Diagnostic 289
Evoluţie. Complicaţii 290
Tratament 291
Profilaxie 292
Asbestoza 292
Etiologie 293
Patogenie şi morfopatologie 293
Tablou clinic 294
Diagnostic 295
Manifestări pleurale după expunere la asbest 296
Profilaxie. Tratament 296
Pneumoconioze necolagene şi mixte .. 297
Bibliografie selectivă 301

PROBLEME GENERALE

Pneumoconiozele sunt definite ca boli pulmonare caracterizate prin acumularea de pulberi în plămân şi reacţiile pulmonare la această acumulare. Această definiţie formulată în 1971 la a IV-a Conferinţă Internaţională asupra Pneumoconiozelor (Bucureşti), nu a suferit modificări până în prezent. Câteva elemente suplimentare explicitează definiţia:

– pulberile sunt particule de dimensiuni variate (între 0,1 µm şi 150 µm), rezultate din fragmentarea mecanică a unui corp solid; ele sunt inerte, nevii şi sunt dispersate într-un gaz, reprezentat de aerul de la locul de muncă;

– acumularea indică înmagazinarea progresivă de pulberi în interstiţiul pulmonar, datorită depăşirii capacităţii de epurare a aparatului respirator. Particulele solide care la nivelul alveolelor sau interstiţiului pulmonar se solubilizează şi trec în circulaţia pulmonară şi generală nu se pot acumula şi deci nu produc pneumoconioze; ele realizează alte tipuri de reacţii pulmonare sau sistemice (de ex. pulberile de plumb);

– reacţiile tisulare pulmonare, în cazul acumulării de pulberi (şi deci a pneumoconiozelor), pot fi de tip colagen (proliferarea de fibroblaşti şi de fibre de colagen), de tip reticulinic (proliferarea de fibre de reticulină) şi mai rar de tip granulom (tip sarcoid în berlioză sau tip corp străin – în talcoză).

Pneumoconiozele reprezintă unul din segmentele cele mai importante ale patologiei pulmonare profesionale, prin implicaţiile medicale şi sociale ale bolii. În măsura perfecţionării proceselor tehnologice de producţie şi mijloacelor de protecţie a lucrătorilor, numărul pneumoconiozelor – mai ales al celor care produc incapacitate de muncă – este în scădere continuă. În schimb, afecţiunile pulmonare profesionale (ocupaţionale), altele decât pneumoconiozele, sunt în creştere, datorită proceselor de industrializare şi a fenomenelor de poluare pe care le antrenează. Tipurile extrem de diverse ale noxelor profesionale (gaze, vapori, pulberi, minerale sau organice, aerosoli, fum, materiale biologice etc.) explică extrema diversitate a afecţiunilor profesionale ale aparatului respirator (tabelul I).

TABELUL I

Principalele afecţiuni profesionale ale aparatului respirator

Traheită (acută sau cronică)
Bronşită (de iritaţie – acută sau cronică)
Astm bronşic
Bronşiolită obliterantă
Emfizem pulmonar
Tezaurismoză pulmonară
Edem pulmonar acut toxic
Pneumonie chimică
Alveolită alergică extrinsecă
Granulomatoză pulmonară
Pneumoconioze
Afectare pleurală (pleurezii, plăci)
Neoplasm (bronhopulmonar sau pleural)

CLASIFICAREA PNEUMOCONIOZELOR

Clasificarea actuală a pneumoconiozelor – adoptată de asemenea la cea de a IV-a Conferinţă Internaţională de Pneumoconioze, 1971 – se bazează pe criteriul anatomopatologic; clasificarea are, însă, importante implicaţii sub aspectul tabloului clinic, evoluţiei bolii şi complicaţiilor. Se deosebesc astfel 3 tipuri de pneumoconioze: 1) pneumoconioze colagene; 2) pneumoconioze necolagene; 3) pneumoconioze mixte.

A. **Pneumoconiozele colagene** prezintă următoarele caracteristici:

– distrugerea sau alterarea definitivă a structurii alveolare normale;

– reacţia interstiţiului pulmonar este de tip colagen, de intensitate medie până la maximă;

– reacţia interstiţiului pulmonar este ireversibilă, cu aspect final de stare cicatriceală permanentă.

Pneumoconiozele colagene pot fi induse de:

– pulberi fibrogene, pulberi care au proprietatea intrinsecă de a induce reacţia de tip cplagen; exemplele cele mai caracteristice sunt particulele de bioxid de siliciu liber cristalin (SiO_2 l.c.) sau fibrele de asbest (silicoză şi asbestoză);

– pulberi nefibrogene, pulberi care nu au proprietatea intrinsecă de a induce reacţia de tip colagen, dar pot produce acest tip de reacţie atunci când se acumulează într-un plămân cu reacţie imunologică modificată prin infecţii pulmonare anterioare specifice (pneumoconioza minerului la cărbune – forma complicată, stadiul de fibroză masivă progresivă).

B. **Pneumoconiozele necolagene** sunt produse de pulberi nefibrogene şi au următoarele caracteristici:

– structura alveolară rămâne intactă;

– reacţia interstiţiului pulmonar este de tip reticular, de intensitate minimă (proliferare de fibre de reticulină);

– reacţia interstiţiului pulmonar este potenţial reversibilă.

Dintre pneumoconiozele nefibrogene mai importante sunt: antracoza (sau pneumoconioza minerului la cărbune – forma simplă, necomplicată); sideroza; talcoza; caolinoza; pneumoconioza prin mică; pneumoconioza prin metale dure etc.

C. **Pneumoconioze mixte** sunt relativ complexe sub aspect morfologic şi radio-clinic. Ele apar la muncitorii care extrag, prelucrează sau folosesc mai multe minerale sau metale, care generează concomitent în aerul locurilor de muncă pulberi fibrogene sau pulberi nefibrogene. Acumularea concomitentă în plămâni a pulberilor fibrogene şi nefibrogene determină, în anumite situaţii, apariţia de pneumoconioze mixte, colagene şi necolagene. Astfel, într-o mină de barită sau mică (pulberile de barită sau mică sunt nefibrogene) poate apărea o pneumoconioză colagenă, silicoza, deoarece stratul de rocă în care se află filonul de barită sau mică este impregnat de SiO_2 l.c. De asemenea în minele de cărbuni, în special huilă, antracit, grafit, poate exista concomitent atât o expunere la particule de cărbune, cât şi la particule de SiO_2 l.c. La curăţitori poate exista concomitent o expunere atât la particule de SiO_2 l.c., cât şi la particule de oxizi de fier. Pneumoconiozele mixte poartă denumirea ambelor pneumoconioze, prima denumire fiind a pneumoconiozei celei mai grave (cea colagenă): silico-antracoză, silico-sideroză.

O pneumoconioză mixtă (colagenă şi necolagenă) poate lua naştere nu numai prin expunere la pulberi mixte (concomitent sau succesiv) fibrogene şi nefibrogene, ci şi prin modificarea reacţiei imunologice normale pulmonare la acumularea de pulberi nefibrogene, modificare care este consecinţa unei infecţii specifice (cel mai adesea tuberculoza) sau nespecifice (pneumopatii repetate cu germeni banali, virusuri etc.). Modificarea reacţiei normale pulmonare poate avea loc concomitent cu expunerea profesională sau după încetarea expunerii profesionale. În acest mod, o pneumoconioză necolagenă se transformă într-o pneumoconioză colagenă.

Mai rar, o pneumoconioză mixtă se constituie ca urmare a expunerii la două tipuri de pulberi fibrogene: de exemplu, şamotorii pot fi expuşi atât la particule de SiO_2 l.c. cât şi la fibre de asbest.

Din punctul de vedere al practicii medicinei moderne, pneumoconiozele colagene ca şi majoritatea pneumoconiozelor mixte sunt de o importanţă deosebită, deoarece se constituie ca boli cu evoluţie progresivă, cu fenomene clinice evidente şi repercusiuni asupra capacităţii de muncă şi duratei de viaţă. Pneumoconiozele necolagene nu au de cele mai multe ori consecinţe deosebite patologice şi nu influenţează semnificativ munca şi durata de viaţă.

ETIOLOGIE

Etiologia generală a pneumoconiozelor este explicată prin tipul de pulberi inhalate în timpul activităţii profesionale, prin timpul de expunere la noxe, precum şi prin factori individuali (tabelul II). Profesiunea, locul de muncă şi procesele tehnologice sunt, în bună parte, factorii etiologici importanţi:

1. **Factorul etiologic principal** este reprezentat de pulberile formate în cursul procesului tehnologic şi care sunt apoi inhalate de muncitori în cursul desfăşurării activităţii lor profesionale.

Pulberile inhalate pentru a deveni pneumoconiogene trebuie să îndeplinească anumite condiţii:

– *diametrul particulelor să fie* „mic“, cu diametrul sub 5 µm; este precizat că numai acest tip de particule au posibilitatea de a pătrunde până în alveolele pulmonare şi apoi în interstiţiu pulmonar, şi în acelaşi timp, au

TABELUL II

Factorii care influenţează efectul agenţilor inhalanţi

Proprietăţi fizice:
- Starea fizică: particule, praf, vapori
- Mărimea şi densitatea particulelor
- Solubilitatea
- Higroscopicitatea
- Sarcina electrică

Proprietăţi chimice:
- Aciditatea şi alcalinitatea
- Capacitatea de a se combina cu substanţe în plămân şi ţesuturi
- Fibrogenitatea
- Antigenitatea

Factori care ţin de gazdă: genetici, câştigaţi, ambientali

Factori pulmonari de apărare:
- – determinanţi genetici
- – determinanţi câştigaţi (fumat, temperatură, alcool, infecţii etc.)
- Factori anatomici şi fiziologici
- Starea imunologică

capacitatea de a se menţine mai mult timp în aerul locului de muncă, de a fi vehiculate prin curenţi de aer (ventilaţie organizată sau neorganizată) şi de a nu se depune. Particulele mai mari de 5 μm au şi ele un rol indirect în etiologia pneumoconiozelor deoarece, depunându-se pe bronhii şi producând reacţii bronşice, îngreunează procesul general de epurare bronşică;

– *concentraţia pulberilor în aerul locului de muncă să fie „mare“*, adică să existe concentraţii de pulberi care depăşesc concentraţiile admisibile ale pulberii respective (pulbere de SiO_2 l.c., de asbest, de cărbune etc.). Concentraţia de pulberi se exprimă în cantitatea la unitatea de volum (mg/m^3). În mod normal şi în condiţii tehnice admise, concentraţia de pulberi din aer trebuie să se refere atât la fracţiunea particulelor sub 5 μm (fracţiunea denumită „respirabilă“ sau „alveolară“) cât şi la concentraţia de pulbere totală (particule de toate diametrele, sub şi peste 5 μm). Aceste date trebuie comparate cu concentraţiile admisibile pentru fracţiunea respirabilă şi pentru pulberea totală. De exemplu, riscul pentru silicoză începe la o concentraţie de pulberi „respirabile“ de 0,1 mg/m^3. Riscul îmbolnăvirii profesionale creşte direct proporţional cu concentraţia noxei.

În producerea pneumoconiozei, pot interveni *factori etiologici favorizanţi* care ţin de teren (gazdă) şi de locul de muncă.

Starea funcţională a gazdei (muncitorului) intervine cu un coeficient greu de cuantificat. Pot astfel amplifica sau diminua efectele respiratorii ale pulberilor: efortul fizic intens care măreşte debitul respirator; prezenţa afecţiunilor bronho-pulmonare care împiedică desfăşurarea normală a procesului de autoepurare pulmonară (rinite, bronşite cronice, fibroze pulmonare postinfecţioase etc.); bolile care modifică reactivitatea imunologică generală şi reacţia interstiţiului pulmonar (tbc, pneumopatii repetate etc.); fumatul, alcoolismul etc.

Mediul de muncă poate adăuga noi elemente, care se acumulează cu efectele concomitente ale pulberilor: gaze şi vapori iritanţi, temperatură scăzută asociată cu umiditate crescută, ventilaţie incompletă sau puţin eficientă etc.

2. **Timpul de expunere profesională la pulberi pneumoconiogene** până la apariţia bolii în stadiul ei cel mai precoce (stadiul I) reprezintă de asemenea un factor etiologic important, deoarece el dă posibilitatea acumulării pulberilor în plămâni, acumularea fiind prima condiţie a unei pneumoconioze. În aprecierea timpului de expunere trebuie să se ţină seama de:

– *timpul de expunere profesională pneumoconiogen* reprezintă durata de la începutul activităţii profesionale în mediu cu pulberi până la formularea diagnosticului de pneumoconioză stadiul I sau de „fibroză pulmonară de urmărit“ (dacă a fost confirmată ulterior drept pneumoconioză stadiul I). Acesta ar putea fi considerat ca timp de latenţă, similar timpului de incubaţie din bolile infecţioase. De menţionat că primele leziuni pneumoconiotice care apar în plămâni nu coincid cu apariţia primelor modificări vizibile radiografice, leziunile anatomopatologice constituindu-se mult mai devreme. Calcularea timpului de expunere profesională pneumoconiogen are o deosebită importanţă sub aspect strict medical şi medico-social;

– *timpul de retenţie* reprezintă durata de la începutul activităţii profesionale cu expunere la pulberi pneumoconiogene şi până în momentul examinării subiectului după formularea diagnosticului de pneumoconioză. Acest parametru însumează timpul de expunere externă şi timpul de expunere internă, la pulberile acumulate în plămâni.

Timpul de expunere profesională pneumoconiogen este în medie de 15 ani. Această cifră prezintă largi variaţii care depind de îmbinarea sinergică a diferiţilor factori etiologici, principali sau favorizanţi. Ca orice fenomen biologic, repartizarea cazurilor de pneumoconioze, în raport cu durata expunerii, îmbracă forma curbei Gaus, astfel încât există cazuri care se plasează pe latura ascendentă a curbei (apariţia pneumoconiozei după 4-6 ani de expunere sau chiar mai puţin) sau cazuri care se plasează pe latura descendentă a curbei (apariţia pneumoconiozei după 20-22 ani de expunere).

3. **Locul de muncă, procesele tehnologice, profesiunile cu risc pneumoconiogen** sunt de asemenea elemente esenţiale în etiologia pneumoconiozelor. Acestea sunt diferite în raport cu pneumoconiozele specifice (silicoză, asbestoză, sideroză etc.) şi vor fi detaliate la prezentarea fiecărui tip de pneumoconioză.

4. **Pătrunderea, depunerea, eliminarea şi acumularea pulberilor în aparatul respirator.**

A. **Pătrunderea şi depunerea pulberilor** în aparatul respirator (nas, faringe, trahee, bronhii, bronhiole, alveole) şi depunerea lor la diferite nivele ale acestuia se fac în funcţie de un factor extern şi un factor intern.

Factorul extern este reprezentat de diametrul aerodinamic critic al particulelor şi de caracteristicile fluxului de aer inspirat în căile respiratorii (viteza aerului, schimbări de direcţie bruşte etc.). *Factorul intern* este reprezentat de structurile anatomice ale diferitelor căi aeriene.

Sistemul de căi aeriene care începe de la trahee îşi măreşte suprafaţa de acţiune de la 2 cm^2 la nivelul traheii, la 100-2000 cm^2 la nivelul bronhiolelor terminale şi la 700-1000 cm^2 la nivelul ductelor alveolare. În acelaşi timp îşi micşorează diametrul (de la 1 cm la nivelul bronhiei principale până la 1 mm la nivelul ductului alveolar), ceea ce conduce la scăderea vitezei aerului inspirat (150 cm/sec în trahee, 1-2 cm/sec în bronhiolele terminale şi de 0 cm/sec în alveole).

Mecanismul de depunere al particulelor din aerul inspirat este funcţie de viteza aerului în căile aeriene şi de mărimea particulelor. La viteze mari (căi aeriene superioare, bronhii), particulele de cca 10 µm se depun prin impact (izbire), precipitare centrifugală şi sedimentare, datorită gravitaţiei; particulele între cca 2-10 µm se depun în mod principal prin sedimentare, iar cele sub 0,2 µm suferă un proces de difuziune, sedimentarea constituind un mecanism neglijabil.

La viteze mici (în bronhiole terminale, alveole) particulele mai mici de 5 µm se depun prin difuziune simplă, ele venind în contact direct cu peretele alveolar. Curba de referinţă actuală pentru curba de depunere este cea folosită

şi recomandată de *Task Group on Lung Dynamics* (1986). Trebuie menţionat că există însă diferenţe de la un individ la altul.

Localizarea depunerii particulelor în aparatul respirator se face în raport cu diametrul particulelor, caracteristicile fluxului aerian şi particularităţile structurilor anatomice ale căilor aeriene.

La nivelul cavităţii nazale şi a nazofaringelui se depun 100% particulele cu diametrul mai mare de 10 µm, 70% particulele cu diametrul de 5 µm, iar restul de 30% trec mai departe către bronhii. Depunerea la acest nivel se face datorită impactului, precipitării centrifugale şi sedimentării datorită gravitaţiei. La nivelul bronhiilor şi bronhiolelor pătrund şi se depun particulele sub 10 µm care au trecut de filtrul nazal; tot aici se depun în totalitate sau în mai mare parte particulele cu diametrul până la 2-3 µm prin sedimentare şi de asemenea particulele sub 0,3 µm prin difuziune. La nivelul acinului pulmonar (bronhiola respiratorie, ductul alveolar, sacii alveolari, alveolele pulmonare) pătrund particulele egale sau mai mici de 5 µm şi se depun în marea lor majoritate particulele între 3-0,1 µm. Este localizarea care interesează cel mai mult, deoarece la acest nivel se face cel mai uşor pătrunderea particulelor în interstiţiul pulmonar, deci reţinerea şi acumularea lor.

Procesul real de pătrundere şi de depunere a pulberilor la nivelul căilor respiratorii depinde şi de alţi factori. Printre aceştia mai importanţi sunt: modificarea mărimii particulelor prin calităţile lor microscopice; forma, pH-ul particulelor; frecvenţa respiratorie şi perezenţa fenomenelor bronhomotorii.

B. **Eliminarea pulberilor depuse** la diferite nivele ale aparatului respirator se face prin mecanismul general de „clearance pulmonar", mecanism care implică eliminarea permanentă la exterior a particulelor străine din aparatul respirator, fie că este vorba de microorganisme fie de pulberi, în scopul menţinerii permeabilităţii şi sterilităţii căilor respiratorii.

Eliminarea pulberilor depuse temporar se face diferenţiat în raport cu sediul depunerii:

a) *Particulele depuse şi reţinute temporar în cavitatea nazală* (cele cu diametru peste 10 µm) sunt eliminate către exterior odată cu secreţiile nazale sau, ajungând în orofaringe, apoi în cavitatea bucală, sunt eliminate la exterior cu sputa sau înghiţite.

b) *Particulele depuse şi reţinute temporar pe mucusul bronşic şi bronşiolar* (cele cu diametrul între 10-15 µm) sunt eliminate cu ajutorul aparatului mucociliar. Acesta denumit şi „covor rulant mucociliar" sau „bandă rulantă mucociliară" este formată din: mucus, inclusiv sistemul mucosecretor; cili vibratili, respectiv epiteliul ciliar; sistemul de coordonare a secreţiei de mucus şi a mişcării ciliare.

Atât secreţia de mucus cât şi mişcarea cililor sunt stimulate în cea mai mare parte de însăşi prezenţa prticulelor pe mucoasă.

Viteza clearance-ului ciliar bronşic (capacitatea de transport a covorului mucociliar în unitatea de timp) depinde de: calităţile mucusului (vâscozitate, elasticitate, adezivitate), de integritatea funcţiei ciliare şi de încărcătura de particule depuse pe covorul mucociliar. La pesoane normale clearance-ul bronşic se face în 6-12 ore, astfel încât în timpul de repaus, între două ture

de activitate prefosională se pot elimina toate particulele depuse pe bronhii şi bronşiole. Cu ajutorul clearance-ului bronşic, particulele ajung în cavitatea bucală, de unde sunt înghiţite şi eliminate pe cale digestivă sau eliminate prin expectoraţie.

Există numeroşi factori care favorizează sau îngreunează clearance-ul bronşic şi care pot juca un rol favorizant în procesul de constituire a pneumoconiozelor. Astfel, pot favoriza clearance-ul bronşic: tusea, gimnastica respiratorie, medicaţia mucolitică şi expectorantă, substanţele agoniste adrenergice etc. sau pot scădea capacitatea de epurare mucociliară: fumatul, temperatura ambiantă prea scăzută sau prea ridicată sau variaţiile mari ale acesteia, umiditatea prea mare sau uscăciunea excesivă a aerului, poluarea aerului cu SO_2 şi oxizi de azot, alcoolul, infecţiile virale etc.

c) *Particulele depuse şi reţinute temporar în acinul pulmonar* (bronşiole respiratorii, ducte alveolare şi alveole) sunt eliminate din aparatul respirator prin *clearance-ul macrofagic alveolar.* Macrofagul alveolar (Ma) fagocitează particulele inerte care au ajuns la acest nivel. Spre deosebire de microorganisme (microbi, virusuri etc.) particulele inerte nu pot fi distruse de echipamentul enzimatic lizozomal al macrofagelor, astfel încât ele pot rămâne timp îndelungat împreună (particulă inertă + Ma) în interstiţiu pulmonar sau în ţesutul cicatriceal subpleural sau paraseptal. Macrofagele care au fagocitat particulele inerte pot lua două căi:

– calea covorului mucociliar rulant: macrofagele sunt transportate, datorită surfactantului, până la bronhiola terminală unde sunt preluate de covorul mucociliar rulant;

– calea limfatică: macrofagele încărcate cu particule inerte străbat peretele alveolei şi ajung în interstiţiu pulmonar; de aici, macrofagele sau particulele inerte libere (în urma distrugerii macrofagelor alveolare) ajung în lichidul interstiţial şi, apoi, pe căile limfatice, ajung în ganglionii limfatici pulmonari şi prin marile căi limfatice în circulaţia generală.

La om *clearance*-ul macrofagic alveolar se face în două faze:

• *prima fază,* reprezentată de preluarea particulelor sau Ma + particule, de către covorul mucociliar rulant, are timp de înjumătăţire de cca 24 ore (cca 1-5 milioane Ma pe oră);

• *a doua fază,* reprezentată de preluarea particulelor sau Ma + particule, de lichidul interstiţial, transformat apoi în limfă, şi vehicularea prin căile limfatice: are timp de înjumătăţire de 60-100 zile.

Se pare că ar exista o diferenţiere a modalităţilor de clearance macrofagic alveolar, în funcţie de natura particulelor: particulele fibrogene (citotoxice) se elimină pe calea limfatică, iar particulele nefibrinogene (necitotoxice) se elimină pe calea covorului mucociliar rulant.

Clearance-ul macrofagic alveolar poate fi favorizat de *Corynebacterium parvum* şi îngreunat de fumat, inflamaţii locale, infecţii virale şi poluare atmosferică.

În rezumat, se apreciază că eliminarea pulberilor inhalate în mod obişnuit din aerul locurilor de muncă se realizează procentual, prin următoarele mecanisme:

– 25% din particulele inhalate nu sunt reţinute şi sunt eliminate la expiraţia imediat următoare;

– 50% din particulele inhalate se depun în căile aeriene şi sunt eliminate în câteva ore (2-4) din aparatul respirator prin expectoraţie sau înghiţire;

– 25% din particulele inhalate se depun în alveole; din acestea jumătate sunt transportate până la bronhiola terminală în 24 ore şi ajung la covorul mucociliar rulant şi apoi eliminate în 2-4 ore; cealaltă jumătate este reţinută mai mult timp în interstiţiul pulmonar, cu o perioadă de înjumătăţire de 4-6 luni.

C. **Acumularea pulberilor profesionale în aparatul respirator.** Acumularea pulberilor (reţinerea definitivă, depunere definitivă) reprezintă diferenţa dintre particulele ce s-au depus temporar în aparatul respirator şi particulele ce s-au eliminat, în timpul activităţii profesionale precum şi în timpul celor 16 ore de repaus. Diferenţa poate fi calculată, teoretic, pe ziua şi săptămâna de lucru, pe luni şi ani.

Experimental s-a dovedit că acumularea unei cantităţi de 300 mg SiO_2 l.c. (fracţiune respirabilă, cu diametru sub 5 µm) poate induce fibroză silicotică pulmonară.

CLASIFICAREA INTERNAŢIONALĂ A RADIOGRAFIILOR DE PNEUMOCONIOZE
(după recomandările Biroului Internaţional al Muncii – BIT, 1980)

Clasificarea internaţională a radiografiilor de pneumoconioze are drept scop înregistrarea sistematică a anomaliilor radiografice pulmonare provocate de pulberi. Clasificarea se aplică numai atunci când se pune diagnosticul de pneumoconioze. Ea a fost stabilită în cazul radiografiilor efectuate după o *tehnică standardizată* pentru pneumoconioze, în incidenţa postero-anterioară şi după o *tehnică ireproşabilă.*

Clasificarea codifică anomaliile radiografice ale pneumoconiozelor într-un mod simplu şi reproductibil, dar ea nu defineşte entităţi patologice, adică nu defineşte anumite pneumoconioze.

Există o clasificare extinsă şi o clasificare prescurtată. Frecvent se foloseşte *clasificarea prescurtată*; menţionăm că fiecare clinică de Boli profesionale (Centrul Universitar Bucureşti, Târgu Mureş, Cluj-Napoca, Iaşi, Timişoara) are un set de filme standard elaborate de Biroul Internaţional al Muncii (B.I.T. Geneva) pentru referinţă.

Clasificarea comportă: A. calitatea tehnică a radiografiei; B. anomaliile parenchimatoase; C. anomaliile pleurale; D. simbolurile; E. comentariile.

A. **Calitatea tehnică a radiografiilor de pneumoconioză** se notează cu notele:

1. Bună.

2. Acceptabilă: filmul nu prezintă un defect tehnic ce ar putea compromite clasificarea filmului din punct de vedere al pneumoconiozelor.

3. Mediocră: filmul prezintă anumite imperfecţiuni tehnice, putând fi totuşi clasificat.

4. Inacceptabil.

B. **Anomaliile parenchimatoase**

a) *Opacităţi mici*

– *densitatea (profunzimea; categoria opacităţilor)*

1 = opacităţi mici *puţine*
2 = opacităţi mici *numeroase*
3 = opacităţi mici *foarte numeroase*

Densitatea opacităţilor mici se va aprecia prin compararea cu filmele standard internaţionale.

– *forma şi talia (tipul opacităţilor)*

• pentru opacităţile mici rotunde, regulate
p = diametrul sub 1,5 mm
q = diametrul între 1,5-3 mm
r = diametrul între 3-10 mm

• pentru opacităţile mici neregulate, lineare
s = lăţimea sub 1,5 mm
t = lăţimea între 1,5-3 mm
u = lăţimea între 3-10 mm

În cazul opacităţilor mici rotunde, codificarea se referă în mod special la silicoză, iar în cazul opacităţilor mici neregulate, lineare, codificarea se referă în mod special la asbestoză.

Se va codifica tipul predominant al opacităţilor în raport cu filmul standard internaţional sau cu definiţiile date. În caz de dubii asupra predominenţei opacităţilor se poate nota p–q sau q–r.

b) *Opacităţi mari*

– *categoria A=0* opacitate al cărei diametru maxim este între 10 mm şi 50 mm sau mai multe opacităţi, fiecare având un diametru mai mare de 10 mm, dar suma diametrelor nedepăşind 50 mm;

– *categoria B*=una sau mai multe opacităţi mai mari sau mai numeroase decât cele ale categoriei A şi a căror suprafaţă însumată nu depăşeşte echivalentul zonei superioare a plămânului drept;

– *categoria C*=una sau mai multe opacităţi a căror suprafaţă însumată depăşeşte echivalentul zonei superioare a plămânului drept.

C. **Anomaliile pleurale**

– îngroşare pleurală = pt
– clasificare pleurală = pc

D. **Simboluri:** sunt redate în tabelul III.

E. **Comentariile.** Clasificarea filmului trebuie să fie însoţită de comentarii, mai ales dacă se consideră că o imagine radiografică de pneumoconioză este îndoielnică; de asemenea este necesar un comentariu dacă radiografia pulmonară a fost sensibil influenţată de tehnica radiografică în sine.

În ţara noastră se utilizează şi o *clasificare a pneumoconiozelor după stadiul evolutiv* (tabelul IV) care are la bază tot clasificarea internaţională:

TABELUL III

Lista simbolurilor utilizate în clasificarea internaţională a radiografiilor în pneumoconioze

Simbolul	*Conţinut*
ax	coalescenţa opacităţilor mici pneumoconiotice
bu	bule
ca	cancer al plămânului sau al pleurei
cn	calcificări ale opacităţilor mici pneumococice
co	anomalii de volum sau de siluetă cardiacă
cp	cord pulmonar
cv	imagine cavitară
di	distorsiune marcată a organelor intratoracice
ef	revărsat pleural
em	emfizem marcat
es	calcificare în coajă de ou a ganglionilor limfatici hilari sau mediastinali
fr	fractură de coaste
hi	mărirea ganglionilor limfatici hilari sau mediastinali
ho	aspect în „fagure de miere“
id	diafragm prost conturat, nu
ih	silueta cardiacă prost conturată
kl	liniile Kerley
od	alte anomalii semnificative
pi	îngroşare pleurală a scizurii interlobare sau mediastinale
px	pneumotorax
rp	pneumoconioză reumatoidă
tb	tuberculoză

• simbolul „ax“ poate fi utilizat şi în prezenţa opacităţilor mari;
• simbolul „id“ nu poate fi utilizat decât dacă mai mult de o treime dint-un diafragm este atins;
• simbolul „ih“ nu poate fi utilizat decât dacă mai mult de o treime din marginea cardiacă stânga este atinsă;
• nu se codifică ca „tb“ complexul primar calcificat nici alte procese granulomatoase ca coccidioidomicoză sau histoplasmoză .

La simbolurile de mai sus se agaugă simbolurile „pt“ şi „pc“ amintite.
Obligatoriu se trec toate simbolurile observate.

TABELUL IV

Diagnosticul stadiului evolutiv al pneumoconiozelor

Absenţa modificărilor radiografice care să sugereze o pneumoconioză	*Stadiu radiografic incipient sau 1p, 1q, 1r, 1s, 1t, 1u la care nu există radiografie anterioară*	*Aspectul radiografic al pneumoconiozelor*				
		Opacităţi mici			*Opacităţi mari*	
		1	*2*	*3*	*ax*	*ABC*
		p, q, r, s, t, u	*p, q, r, s, t, u*	*p, q, r, s, t, u*		
Pneumoconioză absentă (0)	Fibroză pulmonară de urmărit	Stadiul I	Stadiul I-II	Stadiul II	Stadiul II	Stadiul III

– pneumoconioză absentă (0) = absenţa modificărilor radiografice care să evidenţieze o pneumoconioză;

– fibroză de urmărit = stadiul radiografic incipient sau 1p, 1q, 1r, 1s, 1t, 1u; nu există radiografii anterioare pentru comparaţie;

– stadiul I = 1p, 1q, 1s, 1t, 1u, imagine care s-a menţinut pe mai multe radiografii succesive;
– stadiul I–II = 2p, 2g, 2s, 2t, 2u;
– stadiul II = 3p, 3q, 3r, 3s, 3t, 3u;
– stadiul II–III = ax;
– stadiul III = A, B, C.

SILICOZA

Definiţie. Silicoza este o pneumoconioză colagenă datorită inhalării prelungite a unei concentraţii semnificative de particule de bioxid de siliciu liber cristalin (SiO_2 l.c.).

Siliciul este unul din cele mai abundente elemente minerale din scoarţa terestră; expunerea la SiO_2 liber sau la săruri ale acidului silicic este foarte frecventă, în special în industriile sau profesiunile legate de extragerea, prelucrarea şi utilizarea materialelor provenite din sol. Silicoza este astfel una din cele mai frecvente şi mai grave tipuri de pneumoconioză.

ETIOLOGIE

a) **Factorul etiologic principal** este reprezentat de particulele de SiO_2 l.c. Pentru a fi silicogene, acestea trebuie să îndeplinească următoarele condiţii:

– diametrul particulei trebuie să fie mic, adică sub 5 µm, reprezentând „fracţiunea respirabilă“ sau „fracţiunea alveolară“;

– concentraţia particulelor în aerul locului de muncă trebuie să fie mare, riscul începe de la aproximativ 40 particule/cm^3 aer sau aproximativ 0,1 mg/m^3 în cazul cuarţului. Îmbolnăvirile de silicoză sunt mai numeroase, mai rapide şi mai grave, când concentraţia de particule este crescătoare;

– varietatea alomorfică să fie cât mai fibrinogenă. Astfel SiO_2 se găseşte sub diverse forme de cristalizare în materialele naturale şi în cele ce rezultă din unele metode de prelucrare a acestor forme; în consecinţă SiO_2 are potenţiale silicogene în raport cu varietatea sa alomorfică (tabelul V).

Varietăţile cristaline sunt cele mai fibrinogene, iar dintre acestea cristobalitul este mai fibrinogen decât tridimitul, iar acesta mai fibrinogen decât cuarţul.

Varietăţile amorfe ale SiO_2 sunt nefibrinogene, dar unele din acestea pot deveni varietăţi cristaline prin prelucrări tehnologice. De exemplu pământul de diatomee (diatomita, făina fosilă), varietate amorfă, prin încălzire la 1000-1100°C se cristalizează în cristobalit şi devine fibrogenă.

b) **Factorii etiologici favorizanţi** pot explica de ce dintr-un lot expus la acelaşi risc silicogen, o serie de persoane fac forme rapide şi grave de silicoză, altele fac forme obişnuite, altele fac silicoză după timp îndelungat şi forme uşoare, iar altele nu fac deloc boala.

TABELUL V

Varietăţile alomorfice ale SiO_2
(după I. Pilat)

Varietate	*Provenienţă*		*Observaţii*
	Naturală	*Artificială*	
A. *Cristalină*			
Cuarţ (cuarţi, cristal de rocă, nisip cuarţos)	+		
Tridimit	+	+	Rezultă din încălzirea cuarţului la temperaturi peste 870°
Cristobolit	+	+	Rezultă din încălzirea cuarţului sau tridimitului la temperaturi peste 1470°
Colsit	+	+	Obţinut prin încălzirea cuarţului la 500-800° şi presiuni depăşind 35 000 at.
Stişovit	+	+	Obţinut prin încălzirea cuarţului la 1 200-1 400° şi presiuni de 160 000 at.
B. *Criptocristalină*			
(microcristalină)	+		Fibre de cuarţ într-un interstiţiu de opal
Calcedonie (calcedonie, agată, cremene)			
Pământ de Tripală	+		90-98% SiO_2 (calcedonie)
C. *Amorfă*			
Opal	+		
Pământ de diatomee	+		86-88% SiO_2 (opal)
Silice vitroasă	+	+	Rezultă din topirea varietăţilor cristaline la T = 1732°
Gel de silice		+	Rezultă din formarea de SiO_2 prin metode chimice în apă
Aerosol de silice		+	Rezultă din evaporarea SiO_2 la temperaturi foarte ridicate.

Factorii favorizanţi ţin în principal de starea funcţională pulmonară sau generală a muncitorului şi de condiţiile oferite de mediul de muncă, şi sunt similare cu cele întâlnite în alte tipuri de pneumoconioze.

c) **Timpul de expunere profesională la pulberi silicogene** până la apariţia diagnosticului de silicoză gradul I este de aproximativ 15 ani. În condiţii profesionale speciale, de ex. la sablatori, tunelişti, muncitori la materiale abrazive, cu expunere excesivă la SiO_2, boala se poate dezvolta în mai puţin de 3 ani (silicoză subacută) sau chiar sub 1 an (silicoză acută).

d) **Locurile de muncă, procesele tehnologice, profesiunile cu risc silicogen** sunt extrem de numeroase; o listă a acestora nu poate fi niciodată completă putând interveni numeroşi factori individuali. Un risc silicogen mai mare se poate întâlni la următoarele profesiuni:

– mineri, ajutori de mineri, vagonetari, dar şi lăcătuşi, electricieni, din minele de neferoase şi feroase, mine de aur, mine de cărbuni – în special

cărbuni superiori (grafit, antracit, huilă), exploatări de silicaţi (mică, talc, caolin, bentonită), de ardezie, de apatită etc.;

– muncitori de la prelucrarea materialelor extrase din lucrările miniere, în special când aceste materiale au un conţinut semnificativ de SiO_2 l.c. (instalaţii de antezdrobire, concasare, măcinare uscată etc.);

– muncitori care lucrează la prospecţiuni miniere;

– muncitori de la staţiile de flotaţie;

– muncitori de la carierele de materiale silicoase (cuarţ, gresie, granit) în care roca este bogată în SiO_2 l.c., sau la alte cariere (marnă etc.) în care sterilul conţine SiO_2 l.c.;

– muncitori de la construcţia de tuneluri şi alte lucrări în roci silicoase: hidrocentrale, drumuri, căi ferate etc.;

– muncitori din industria metalurgică şi constructoare de maşini, în special în turnătorii şi curăţătorii: sablatori, curăţitori, crăiţuitori, dezbătători, polizatori, macaragii, sudori în curăţătorie, turnători-formatori, şamotori (aceştia pot fi expuşi şi la asbest);

– muncitori de la fabricarea şi utilizarea materialelor abrazive cu conţinut de SiO_2 l.c.;

– muncitori din industria sticlei (operaţiile de prelucrarea materiei prime, sablare etc.);

– muncitori din industria porţelanului şi faianţei (acele operaţiuni ce implică producerea de pulberi de SiO_2 l.c.);

– muncitori de la prelucrarea mecanică a rocilor cuarţoase (gresie, granit etc.);

– muncitori de la prelucrarea amestecurilor pulverulente (detergenţi, săpunuri etc.) cu conţinut de pulberi de SiO_2 l.c.

PATOGENIE

Patogenia silicozei este corelată de inhalarea, timp prelungit şi în concentraţii importante, de pulberi de SiO_2, care sunt incomplet epurate din căile respiratorii, prin aparatul mucociliar şi sistemul macrofagic alveolar. SiO_2 nu lezează plămânul prin acumulare şi acţiunea sa iritativă locală sau chimică, ci printr-un mecanism imunologic.

Declanşarea mecanismului imun implică citotoxicitatea selectivă a SiO_2 l.c. pentru macrofagele alveolare şi necroza acestora. Particulele de SiO_2 ajunse la nivelul alveolelor sunt fagocitate de macrofagele alveolare şi încorporate în fagozomi; ele distrug membrana vacuolei fagozomice şi astfel enzimele lizozomale se răspândesc în citoplasma macrofagului, pe care o „digeră", inducând în final moartea macrofagului. Particulele de cuarţ, puse în libertate din macrofagele distruse, sunt din nou încorporate de alte macrofage şi pe măsură ce inhalarea de SiO_2 continuă, ciclul de penetrare şi de lezare (necroză) a macrofagelor alveolare se repetă.

Necroza macrofagelor alveolare are drept consecinţă fenomene nespecifice de proliferare a fibroblaştilor şi neoformare de colagen. În cazul silicozei, necroza macrofagelor antrenează, printr-un mecanism imun şi apariţia de

celule din seria plasmocitară în jurul macrofagelor distruse şi în ganglionii limfatici tributari, precum şi apariţia depozitelor de substanţă hialină. Aceste fenomene pot fi urmarea unei imunităţi specifice: particulele de SiO_2 l.c. absorb proteinele pulmonare, le „denaturează" şi le transformă în autoantigene, faţă de care organismul răspunde prin formarea de anticorpi specifici.

Mai probabilă pare a fi teoria unei imunităţi nespecifice după care SiO_2 l.c. nu este nici haptenă, nici capabil să transforme proteinele în autoantigeni. El este un simplu adjuvant imunologic, capabil, ca toţi adjuvanţii, de a activa sistemul reticulo-endotelial şi de a creşte producţia de anticorpi faţă de orice antigen. Deoarece structurile limforeticulare în care se acumulează particulele SiO_2 l.c. sunt în acelaşi timp şi staţii de trecere şi de acumulare a tuturor antigenilor care pătrund în plămâni, se poate foarte bine concepe această acţiune adjuvantă a SiO_2 l.c. ca nespecifică asupra unui număr nedeterminat de antigeni. Faţă de alţi adjuvanţi imunologici (adjuvantul Freund, endotoxina etc.) SiO_2 l.c. are pentru organismul în care s-a acumulat „dezavantajul" de a fi indestructibil, deci îşi menţine acţiunea ani de zile.

Teoria imună a silicozei îşi găseşte unele argumente experimentale, clinice şi biologice. Nodulul silicotic poate fi indus experimental după expunere la pulberi de SiO_2; silicoza se poate asocia în cadrul sindromului Caplan cu poliartrita reumatoidă seropozitivă; în serul bolnavilor se pot izola, inconstant, anticorpi antiplămân.

MORFOPATOLOGIE

Plămânii cu silicoză au modificări *macroscopice* variate. Ei sunt de obicei pigmentaţi, dar pigmentul nu este brun, ca în antracoză. La secţiunea plămânului se găsesc noduli cenuşii, mai frecvenţi în lobii superiori, adesea calcificaţi. Uneori, mai mulţi noduli formează o masă conglomerată, care se poate excava, prin necroză ischemică sau infecţie tuberculoasă secundară. Plămânii sunt frecvent aderenţi de peretele toracic şi pleura este îngroşată.

Leziunea microscopică specifică în silicoză este reprezentată de *nodulul silicotic*. Acestă comportă: a) o zonă centrală, compusă din fascicule fibrohialine aşezate concentric (zona areactivă); b) o zonă periferică, formată dintr-un halou de celule: fibroblaşti, macrofage, plasmocite, fibre de reticulină (zona reactivă, prin care nodulul silicotic îşi măreşte volumul). Particulele birefringente se observă, la lumina polarizată, la periferia nodulului şi în centrul necrotic.

Nodulii silicotici se găsesc, de obicei, în jurul arterelor pulmonare şi adiacenţi bronşiolelor respiratorii; odată cu creşterea nodulilor, patul vascular este distrus.

TABLOU CLINIC

Silicoza se poate prezenta sub trei forme: *forma cronică* sau *clasică* – forma cea mai frecventă – şi mult mai rar formele *subacută* sau *accelerată* şi *acută*.

Silicoza cronică este mult timp asimptomatică sau are manifestări respiratorii nespecifice. Primele manifestări de boală apar tardiv în raport cu debutul leziunilor anatomice şi chiar al imaginilor radiografice. De multe ori silicoza este depistată numai prin examene radiografice repetate, neexistând un paralelism între manifestările clinice şi aspectul radiologic.

După o perioadă de latenţă care durează mulţi ani, apar manifestări respiratorii nespecifice: dispnee de efort, tuse seacă sau cu spută mucoidă şi eventual dureri toracice. Semnele fizice patologice pot fi complet absente sau se găsesc elemente clinice de bronşită cronică, emfizem pulmonar – în special bazal – şi/sau hipertensiune pulmonară. În timp, în formele foarte evoluate sau complicate, se dezvoltă un tablou de insuficienţă respiratorie şi eventual semne de cord pulmonar cronic.

Expunerea respiratorie la o concentraţie masivă de siliciu poate duce – foarte rar – la dezvoltarea **silicozei acute**; aceasta se asociază cu proteinoza alveolară, de unde şi denumirea de silicolipoproteinoză. Persoanele expuse dezvoltă o afecţiune febrilă, cu tuse uscată şi iritativă, dispnee progresivă şi severă şi pierdere ponderală. Examenul clinic pulmonar poate fi normal, contrastând cu modificările radiologice infiltrative, situate predominent în lobii superiori şi care sugerează existenţa unei tuberculoze. Relativ rapid se constituie o insuficienţă respiratorie de tip I (hipoxemică), care nu răspunde la tratamentul cu corticosteroizi.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice indispensabile în caz de suspiciune de silicoză sunt radiografiile pulmonare seriate şi explorările funcţionale respiratorii; în formele avansate sau complicate, pot fi necesare şi alte explorări, ca de ex.: examenul citologic al sputei, inclusiv al lavajului bronhoalveolar, examene bacteriologice şi culturi din spută, dozarea gazelor sanguine etc.

Radiografia pulmonară standard, executată cu o tehnică standardizată şi ireproşabilă, este singura explorare care evidenţiază fibroza nodulară silicotică (opacităţi mici) în stadiile precoce.

Modificările iniţiale constau în: mărirea dimensiunii umbrelor hilare şi eventual contururi mai nete ale acestora; accentuarea desenului peribronhovascular; apariţia unui desen reticular pulmonar bilateral, cu rare elemente micronodulare, de 1-3 mm, situate predominent în regiunile medii pulmonare şi intrahilar.

Modificările radiologice patente sunt clasate de Biroul Internaţional al Muncii în: opacităţi fine, punctiforme (p), micronodulare (q) sau nodulare (r), care ulterior pot evolua către opacităţi mari, pseudotumorale, clasate A, B, C. La aceste aspecte radiologice – care servesc la stadializarea pneumoconiozelor, inclusiv a silicozei – se pot asocia anomalii de diverse tipuri, mai ales în formele avansate sau complicate: aspect de emfizem difuz sau perilezional; distorsiuni bronşice şi mediastinale; adenopatii hilare, uneori cu

calcificări în „coajă de ou"; modificări pleurale. În stadiul cronic, patent, aspectul radiologic al silicozei poate fi stimulat şi de alte afecţiuni pulmonare, profesionale şi nonprofesionale (tabelul VI).

TABELUL VI

Principalele afecţiuni care pot simula aspectul radiografic al silicozei

Alte pneumoconioze colagene
Pneumoconioze necolagene
Infecţii pulmonare (tuberculoză, micoze etc.)
Pneumopatii consecutive inhalării de iritanţi chimici
Determinări pulmonare în colagenoze
Complicaţii pulmonare ale cardiopatiilor decompensate
Alveolite alergice extrinseci
Alveolite fibrozante
Sarcoidoza
Tumori pulmonare

Modificările radiologice din silicoză se instalează, de obicei, după ani de zile de expunere; ele urmează, cu un decalaj apreciabil, după constituirea modificărilor histologice. În aceste condiţii, o imagine radiografică normală, la un muncitor expus unui număr semnificativ de ani la pulberi silicogene, nu exclude definitiv diagnosticul de silicoză, fiind necesare radiografii pulmonare seriate la 3-6 luni. În acelaşi timp, o imagine radiografică pulmonară anormală, la un muncitor cu risc silicogen, nu înseamnă totdeauna silicoză, având în vedere relativa nespecificitate a aspectului radiologic din silicoză.

Aspectele radiologice pot deveni şi mai complexe, în cazul complicaţiilor silicozei.

Explorarea funcţională respiratorie oferă informaţii limitate, mai ales în silicoza simplă, în stadiile radiologice I şi II.

În această etapă, datele de explorare pot arăta modificări minime sau acestea pot lipsi. În stadii mai avansate (II-III, III) se întâlneşte frecvent o disfuncţie ventilatorie restrictivă, cu o uşoară reducere a capacităţii de difuziune. Când silicoza se asociază cu bronşită cronică, emfizem sau tuberculoză, poate apărea o disfuncţie ventilatorie obstructivă sau mixtă.

De obicei tipul şi intensitatea modificărilor funcţionale respiratorii au puţine corelaţii cu modificările radiografice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de silicoză se bazează pe integrarea celor 3 elemente fundamentale ale diagnosticului de boală profesională:

– *Expunerea profesională la pulberi silicogene,* în concentraţii mari şi timp îndelungat. Acest fapt se realizează prin anamneza profesională obiectivată prin documente oficiale doveditoare de vechime în profesiunea şi

locurile de muncă silicogene, precum şi prin buletine de analiză a pulberilor de la locurile de muncă;

– *Radiografia pulmonară` cu tehnică standardizată şi ireproşabilă* care să pună în evidenţă modificările radiologice, de diverse tipuri, compatibile cu diagnosticul de silicoză;

– *Tabloul clinic*, cu simptome şi semne frecvent întâlnite în silicoză.

Formularea diagnosticului trebuie să cuprindă: 1) denumirea bolii; 2) stadiul bolii, urmat în paranteză de exprimarea modificărilor codificate, conform clasificării internaţionale (vezi tabelul III); 3) diagnosticul funcţional: tipul şi gradul disfuncţiei ventilatorii sau absenţa disfuncţiei respiratorii, precum şi alte modificări ale funcţiei respiratorii (hiperinflaţie, alterarea timpului de mixică, boala căilor aeriene mici, insuficienţă respiratorie latentă sau manifestă); 4) complicaţiile silicozei, în ordinea importanţei; 5) boli asociate.

Diagnosticul diferenţial al silicozei trebuie făcut pe baza unei anamneze profesionale minuţioase şi a datelor radiografice. Întrucât silicoza, mai mult decât alte penumoconioze, poate realiza imagini reticulare sau reticulonodulare, lineare, micro- şi macronodulare, pseudotumorale, spectrul afecţiunilor pulmonare care trebuie excluse este extrem de mare. Principalele afecţiuni care trebuie considerate în diagnosticul diferenţial al silicozei sunt:

– tuberculoza pulmonară, sub diversele sale forme clinico-radiologice;

– alte pneumoconioze necolagene sau mixte (sideroza, antracoza etc.);

– limfangita carcinomatoasă sau carcinoza miliară;

– alveolite fibrozante (fibroze interstiţiale difuze), de cauză necunoscută sau cunoscută;

– determinări pulmonare în boli colagen-vasculare: LES, poliartrită reumatoidă, sclerodermie;

– hemosideroza pulmonară, în primul rând secundară stenozei mitrale strânse;

– infecţii pulmonare de etiologii diverse: micoze, infecţii cu micobacterii atipice etc.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evoluţia silicozei este adesea lentă, progresivă, chiar dacă expunerea profesională la pulberi silicogene a fost întreruptă. Este de menţionat importanţa pozitivă a încetării expunerii profesionale asupra evoluţiei bolii, dacă se realizează în stadiile precoce ale bolii şi importanţa negativă asupra evoluţiei bolii a fumatului, alcoolismului, eforturilor intense, infecţiilor respiratorii etc. Formele de silicoză acută sau subacută, observate la persoane expuse la inhalarea masivă de silice pure, pot evolua în câţiva ani către o fibroză difuză invalidantă cu insuficienţă respiratorie gravă.

Complicaţii. Silicoza se complică mai frecvent cu tuberculoza pulmonară sau mai rar cu alte infecţii cu micobacterii (M. avium, M. Kansasii). Asociaţia este mai frecventă în silicoza avansată. Tuberculoza poate preceda silicoza, dar de obicei succede acesteia.

Tabloul clinic al *silicotuberculozei* este al unei tuberculoze active, cu tuse, eventual hemoptizii, accentuarea dispneei, e pierdere ponderală şi subfertilitate. Examenul radiologic evidenţiază o progresie mai rapidă a leziunilor pulmonare, care pot fi de tip infiltrativ, cavitar sau fibrocavitar. Sunt de asemenea prezente semne biologice de inflamaţie. Confirmarea diagnosticului se face prin examenul bacteriologic al sputei pentru BK (frotiu simplu, cultură).

În plămânul cu silicoză pot apărea şi alte *complicaţii infecţioase: abcese localizate, supuraţii bronşice* (legate de constituirea bronşiectaziilor în formele evoluate), *aspergilom* (în cavităţile sechelare tuberculoase sau după necroza aseptică a unor leziuni silicotice pseudotumorale).

Fibroza pulmonară silicotică se poate complica de *pneumotorax spontan*, iar în formele avansate de silicoză pot apărea *episoade de insuficienţă respiratorie acută* (secundare infecţiei bronşice supraadăugate) sau semne şi simptome de *cord pulmonar cronic*.

Persoanele cu silicoză au o creştere a prevalenţei FAN, probabil ca un marker al mecanismului imun al bolii, iar cei cu sindrom Caplan au frecvent FR în ser.

TRATAMENT

În absenţa unui tratament etiologic eficace, medicul se limitează, în silicoză, la aplicarea unui **tratament simptomatic**. Acesta are drept obiectiv ameliorarea simptomelor de bază (tuse, dispnee, dureri toracice), precum şi prevenirea şi tratarea complicaţiilor, care sunt în cea mai mare măsură responsabile de agravarea simptomatologiei.

Dispneea de efort sau de repaus se ameliorează prin reducerea eforturilor fizice, profesionale sau neprofesionale, prin administrarea de teofilină (combaterea componentei bronhospastice a dispneei) şi prin reeducare respiratorie. Poate fi utilă de asemenea medicaţia de combatere a tusei (preparate pe bază de codeină) şi analgezicele.

În perioadele de acutizare a bronşitei cronice, asociată mai totdeauna silicozei, se vor administra antibiotice cu spectru antibacterian larg (ampicilină, amoxicilină, doxiciclină etc.), medicaţie fluidifiantă a sputei şi mucolitice.

Silicotuberculoza se tratează cu cel puţin 3 medicamente antituberculoase (de ex. hidrazidă, rifampicină, pirazinamidă) pentru o perioadă de 9-12 luni. Recăderile sunt mai frecvente în silicotuberculoză decât în tuberculoză, deoarece funcţia macrofagelor este permanent deprimată.

Persoanele cu silicoză şi test tuberculinic pozitiv, dar cu spută negativă pentru BK (inclusiv cultură), trebuie selectate pentru chimioprofilaxie. Aceasta se realizează cu izoniazidă 15 mg/kg/corp, în schema 2/7, o perioadă de 9-12 luni. În cazul silicotuberculozei, confirmate sau prezumate, bolnavii trebuie urmăriţi, controlaţi şi trataţi, în colaborare cu dispensarele antituberculoase.

Sunt încercate, în prezent, în silicoză, **tratamente** cu intenţie **etiopatogenică.** Astfel, se pot administra sub formă de aerosoli lactatul de aluminiu, clorura de aluminiu sau clorhidroxialantoinatul de aluminiu; acestea eliberează substanţa activă – hidroxidul de aluminiu – care acoperă suprafaţa particulelor de cuarţ acumulate în plămâni, astfel încât macrofagele alveolare sunt protejate împotriva efectului citotoxic al SiO_2 l.c. Mai sunt utilizate polivinilpiridin-N-oxid (PVNO) sub formă de aerosoli, tetrandina (pe cale orală) cu efecte limitate. Compuşii de aluminiu şi tetrandina au un efect numai pe timpul administrării, pe când PVNO ar avea un efect protector de durată şi după întreruperea administrării sale.

PROFILAXIE

Profilaxia silicozei cuprinde un ansamblu de măsuri de igienă industrială şi medicale, care trebuie aplicate în toate situaţiile cu risc silicogen. Realizarea acestor măsuri implică colaborarea între medicii specialişti, ingineri, economişti, tehnicieni, precum şi informarea şi educarea personalului muncitor expus la riscul silicogen.

Măsurile tehnico-organizatorice la locul de muncă sunt indispensabile. Dintre ele mai importante sunt: eliminarea din procesele tehnologice a pulberilor cu conţinut crescut de SiO_2; automatizarea şi/sau mecanizarea unor procese tehnologice; utilizarea metodelor umede (perforaj umed); izolarea şi/sau etanşeizarea surselor de pulberi, ventilaţie locală adecvată; purtarea echipamentului individual de protecţie; interzicerea fumatului în timpul lucrului în mediu cu risc silicogen etc. Numeroasele măsuri tehnice preconizate în scopul reducerii riscului trebuie aplicate concomitent şi în totalitate, pentru a realiza un efect preventiv convergent.

Măsurile medicale profilactice sunt îndreptate în două direcţii: 1) excluderea de la încadrarea în muncă, în condiţiile cu risc, a persoanelor care au o anamneză profesională cu expuneri prelungite la noxe profesionale respiratorii, precum şi a persoanelor cu afecţiuni respiratorii cronice (tbc pulmonară veche, fibroză pulmonară, BPOC, astm bronşic etc.); 2) controlul medical periodic riguros, a persoanelor care au risc silicogen.

Intervalele de timp la care trebuie efectuat controlul clinic, radiologic şi funcţional se stabilesc de medic, în raport cu amploarea riscului şi terenul individual (minim anual clinic, la 2 ani radiografia pulmonară şi explorarea funcţională respiratorie).

ASBESTOZA

Definiţie. Asbestoza este o pneumoconioză colagenă provocată de fibrele de asbest. Manifestarea principală a asbestozei este o fibroză pulmonară specifică. Expunerea prelungită la asbest poate produce şi modificări patologice pleurale (plăci pleurale, revărsat pleural) şi este implicată în carcinogeneza pulmonară şi pleurală (mezoteliom).

ETIOLOGIE

Factorul etiologic principal este reprezentat de **fibrele de asbest.** Asbestul este un mineral constituit din silicaţi naturali, hidraţi de magneziu, fier, mai rar de sodiu, calciu sau aluminiu; acest mineral se prezintă sub formă de fibre, adică particule al căror raport între lungime şi lăţime (diametru) este egal sau mai mare de 3:1. Fibrele de asbest sunt larg utilizate, deoarece sunt rezistente la căldură, la acizi şi baze, sunt bune izolatoare de căldură şi electricitate şi nu ard.

Există mai multe varietăţi de asbest, care se deosebesc prin compoziţie chimică şi structură fizică: crisotilul („asbest alb") este cel mai răspândit; el este format din fibre scurte (submicronice) sau lungi (până la 5 cm); crocidolitul („asbestul albastru") este format din fibre predominent scurte; antofilitul şi amozitul au de asemenea structură fibrilară, dură.

Pentru a fi asbestogenă fibra de asbest trebuie să prezinte câteva caracteristici: diametrul fibrei trebuie să fie mai mic de 3 µm şi lungimea fibrei să fie mai mare de 5 µm; concentraţia fibrelor în aerul locului de muncă trebuie să fie mai mare (concentraţia admisibilă este de 1 fibră respirabilă/cm^3 aer); compoziţia chimică a fibrelor să fie agresivă (de ex. crocidolitul este considerat foarte periculos).

Timpul de expunere profesională până la apariţia primelor semne radiografice de asbestoză este în medie de 15 ani. Unele leziuni pleurale benigne sau mai ales maligne, pot apărea şi după o expunere foarte scurtă (câteva luni) la concentraţii mari de fibre de asbest, dar cu timp de reţinere foarte lung (15-20 ani).

Locurile de muncă, procesele tehnologice, profesiunile expuse sunt numeroase, având în vedere larga utilizare industrială a asbestului. Se cunosc în prezent peste 1000 întrebuinţări ale asbestului, în peste 3000 produse industriale. În ultimele decenii numărul persoanelor expuse la asbest, chiar pentru perioade limitate, a crescut enorm.

Dintre locurile de muncă şi profesiunile cu risc mai important sunt de semnalat:

- mineritul şi măcinatul minereurilor de asbest (mineri, morari);
- transportul şi depozitarea asbestului;
- fabricarea materialelor din asbest sau conţinând asbest: asbociment; materiale pentru izolare termică, electrică; plăcuţe de frână şi materiale de etanşare; producerea de ţesături pentru costume de protecţie; filtre pentru industria chimică; plăci sau dale din ceramică sau materiale plastice ce conţin asbest etc.;
- procese de izolare din construcţii civile, vapoare şi avioane.

PATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE

Calea de pătrundere în organism a asbestului este cea respiratorie. Fibrele de asbest inhalate – pentru a produce modificări patologice pulmonare

trebuie să fie respirabile, adică să aibă un diametru care nu depăşeşte 5 μm şi o lungime de 100-200 μm. Varietatea de asbest, doza, timpul de expunere şi retenţie joacă de asemenea rol patogenic important.

Fibrele inhalate mici sunt reţinute în bronşiolele mici şi alveole; o parte din ele trec în spaţiu interstiţial şi produc o reacţie fibroasă.

Leziunea precoce după expunerea la asbest este alveolita şi bronşiolita. Alveolele sunt ocupate progresiv de macrofage, care au fagocitat fibre mici de asbest şi de o substanţă proteică de natură colagenă. Fibrele mai lungi, ajunse în interstiţiu se înconjoară de un aglomerat celular care duce la formarea corpilor asbestozici. Fibroza din peretele alveolar poate duce la constituirea unui bloc alveolo-capilar, cu tulburări consecutive de difuziune.

În timp ce constituie o fibroză pulmonară interstiţială difuză, predominent în câmpurile inferioare; fibroza este lineară şi nu nodulară şi determină o îngroşare a septurilor intraalveolare şi interlobulare. La fibroză se asociază de obicei leziuni de emfizem de tip focal. În majoritatea cazurilor, la leziunile fibroase pulmonare se asociază îngroşări fibrohialine subpleurale, interesând numai pleura parietală.

Modificarea morfologică obligatorie în asbestoză este prezenţa fibrozei şi a corpilor asbestozici. Corpii asbestozici se dezvoltă iniţial în macrofage, dar şi în bronşiole şi interstiţiu pulmonar. Ei sunt formaţi din fibre de asbest învelite într-o manta proteică ce conţine fier; mantaua proteică este formată din mucopolizaharide acide de tipul acidului hialuronic şi din feritină.

TABLOU CLINIC

Simptomatologia clinică a asbestozei este necaracteristică şi poate preceda manifestările radiologice. Ea constă din tuse uscată sau cu expectoraţie mucoasă (în special la fumători) şi dispnee progresivă la efort. Mai tardiv apare pierdere ponderală şi/sau hipocratism digital.

Examenul obiectiv pulmonar evidenţiază cracmente (crepitaţii) inspiratorii, uscate, cu sediu bazal şi care se pot extinde spre câmpurile medii. Ralurile bronşice sunt prezente numai în caz de bronşită cronică asociată. Relativ tardiv se dezvoltă semne de hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar, cu unde *a* mari la pulsul jugular, hipertrofie ventriculară dreaptă şi galop drept.

Examenul radiografic este esenţial pentru diagnostic. Modificările radiologice sunt puţin caracteristice şi de apariţie tardivă; ele sunt predominent pulmonare, dar şi pleurale.

În formele de debut se constată o fibroză difuză, cu opacităţi fine, neregulate (tip s, t şi u), bilaterale, intersând lobii inferiori. Odată cu progresiunea bolii sunt afectate regiunile pulmonare medii şi chiar superioare. Adesea, modificările parenchimatoase se însoţesc de îngroşări sau calcificări pleurale, în special în regiunile bazale şi diafragmatice. Modificările pleurale pot să mimeze afectarea parenchimatoasă pulmonară sau să o mascheze.

În stadiile foarte avansate fibroza pulmonară este extensivă, cu aspect de „fagure de miere“, diafragmul capătă un contur neregulat, desenul pulmo-

nar periferic este şters şi se pot găsi semne radiologice de hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar cronic.

Explorarea funcţională respiratorie poate arăta modificări funcţionale relativ precoce, mai devreme decât semnele radiologice de fibroză. Afectarea respiratorie are aceleaşi caracteristici ca cea întâlnită în alveolitele fibrozante: disfuncţie restictivă, scăderea capacităţii de difuziune a gazelor, boala căilor aeriene mici.

În măsura în care plămânii devin rigizi, toate volumele pulmonare se reduc, cu excepţia volumului rezidual care tinde să crească. Măsurarea proprietăţilor mecanice ale plămânului arată o descreştere a complianţei. Capacitatea de difuziune este de asemenea redusă şi, în general, măsurarea acestui index al transferului de gaz, este mai sensibilă şi se instalează mai precoce decât descreşterea volumelor pulmonare. Hipoxemia este frecventă în stadiile avansate ale asbestozei şi PaO_2 scade semnificativ după efort.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de asbestoză se bazează pe 4 criterii: 1) istoric profesional adecvat; 2) modificări radiologice pulmonare şi pleurale sugestive; 3) prezenţa de crepitaţii persistente bazal; 4) demonstrarea de modificări funcţionale restrictive şi scăderea capacităţii de difuziune. Trebuie să fie prezente cel puţin 3 din aceste criterii, pentru ca diagnosticul să aibă un grad de probabilitate, deşi nici unul din criterii nu este specific.

Examenul de spută poate evidenţia corpi asbestozici de coloraţie gălbui, cu extremităţi dilatate în „haltere".

Uneori diagnosticul nu poate fi precizat decât prin biopsie pulmonară, transbronşică, prin puncţie sau toracotomie. Aspectul de fibroză interstiţială şi alveolară, cu prezenţa fibrelor de asbest şi corpilor asbestozici, este patognomică. Biopsia pulmonară nu are indicaţii exprese decât pentru excluderea altor fibroze pulmonare tratabile şi curabile, sau pentru un diagnostic medico-legal.

Diagnosticul diferenţial al asbestozei pulmonare este dificil numai în cazurile incipiente, cu modificări radiologice necaracteristice şi anamneză profesională incertă. Trebuie excluse alte pneumoconioze, ca de exemplu antracosilicoza, sideroza, aluminoza, talcoza etc., fibrozele interstiţiale difuze idiopatice sau de cauză cunoscută, sarcoidoza, alveolitele alergice extrinseci etc.

Evoluţie şi complicaţii. Fibroza pulmonară asbestozică evoluează de obicei şi după întreruperea expunerii. Progresiunea bolii se manifestă prin afectarea progresivă funcţională respiratorie, apariţia semnelor de hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar. Numeroase infecţii bronhopulmonare cu germeni banali, grefate pe bronşita cronică sau bronşiectaziile bazale, agravează statusul funcţional şi pot fi cauză de deces. Asbestoza se poate rareori asocia cu sindromul Caplan.

La aprox. 25% din bolnavi, poate evolua un carcinom bronşic de orice tip histologic; studiile patologice şi epidemiologice sugerează că fibroza şi hiperplazia epitelială sunt esenţiale pentru inducerea cancerului.

MANIFESTĂRI PLEURALE DUPĂ EXPUNERE LA ASBEST

Ele apar în asociaţie sau nu cu fibroza pulmonară asbestozică şi se explică prin migrarea fibrelor de asbest spre spaţiile subpleurale. Afectarea pleurală poate fi de 4 tipuri:

1. **Plăci pleurale hialine,** dezvoltate la nivelul pleurei parietale, de obicei simetric; plăcile au localizare de preferinţă în regiunile axilare sau la nivelul pleurei diafragmatice. Ele se întâlnesc mai frecvent după expunerea la amfiboli decât la crisotile. Identificarea plăcilor presupune o tehnică radiologică corectă, cu expunere anteroposterioară şi laterală şi uneori TC.

2. **Calcificări pleurale,** lineare, cu sediu parietal, mediastinal sau diafragmatic. Calcificările încep la periferia plăcilor fibroase vechi şi se amplifică în timp. Uneori apar şi calcificări pericardice, în asociaţie cu plăci sau calcificări pleurale.

3. **Pleurezii serofibrinoase,** rareori serohemoragice, cu evoluţie benignă. Ele apar mai devreme, după expunere, decât plăcile pleurale sau fibroza pulmonară.

Simptomele şi semnele clinice sunt cele ale unui revărsat pleural, afebril, eventual asociat unui sindrom biologic inflamator. Aspectul radiologic este nespecific, iar examenul lichidului pleural arată un exsudat cu citologie mixtă. De obicei nu se detectează fibre de asbest în lichidul pleural, iar biopsia pleurală arată numai semne inflamatorii nespecifice. Revărsatul pleural tinde să aibă o evoluţie prelungită (luni) conducând la constituirea de plăci pleurale sau mai rar la fibrotorax.

4. **Mezoteliom malign** (vezi capitolul „Tumori pleurale").

PROFILAXIE. TRATAMENT

Profilaxia reală a asbestozei poate fi realizată numai prin măsuri de igienă industrială. Cea mai eficace măsură constă în înlocuirea asbestului cu alte materiale, cu proprietăţi asemănătoare, dar lipsite de nocivitate.

La locurile de muncă unde se foloseşte asbestul sunt obligatorii măsuri tehnice de împiedicare a răspândirii prafului sau de menţinere a lui în limite acceptate de normele sanitare. Sunt necesare, de asemenea, măsuri de protecţie a mediului ambiant (prin captarea asbestului la gurile de eliminare a aerului ventilat) şi protecţie individuală, prin purtarea unui echipament adecvat.

Rolul personalului medical care lucrează în zone cu risc la asbest este deosebit: el trebuie să cunoască riscul pentru fiecare profesiune, loc de muncă şi tehnologie; trebuie să identifice persoanele care au probleme pulmonare neprofesionale şi să le îndrume spre alte profesiuni fără risc; trebuie să efectueze control medical regulat grupelor de populaţie care au risc de asbestoză (examen clinic minim de 2 ori pe an, examen radiografic pulmonar la 3 ani, probe funcţionale respiratorii la 2 ani).

Persoanele expuse la pulberi de asbest necesită o informare precisă asupra riscului profesional şi al nocivităţii fumatului, având în vedere riscul cumulat pentru neoplasm bronşic.

Tratamentul asbestozei pulmonare este similar cu cel al altor pneumoconioze; el este în principal simptomatic, şi are drept obiectiv reducerea bronhospasmului sau a hiperreactivităţii bronşice, uşurarea eliminării sputei, prevenirea infecţiilor respiratorii, gimnastica respiratorie, creşterea rezistenţei generale a organismului. Schimbarea locului de muncă este esenţială, deşi boala poate evolua şi după întreruperea expunerii.

PNEUMOCONIOZE NECOLAGENE ŞI MIXTE

Pneumoconiozele necolagene şi mixte sunt produse de pulberi cu compoziţie mixtă (pulberi fibrogene şi nefibrogene) sau de pulberi care se acumulează într-un plămân cu reacţii tisulare modificate, prin infecţii specifice sau nespecifice. Formele anatomo-clinice pe care le pot realiza sunt diverse, şi unele din ele ca antracoza, caolinoza, talcoza pot realiza chiar forme masive. Pneumoconiozele necolagene pot deveni colagene (antracoza, talcoza etc.), trecând din forme simple în forme complicate.

Pulberile care produc reacţii pulmonare necolagene sau mixte pot favoriza, dacă sunt în concentraţii mari la locul de muncă, apariţia bronşitei cronice, bronhopneumopatiei obstructive şi a cordului pulmonar.

Dintre pneumoconiozele necolagene şi mixte, de o importanţă deosebită sunt pneumoconioza minerului de cărbune, sideroza şi talcoza; alte pneumoconioze din acest grup sunt mai rare şi mai puţin importante sub aspectul patologiei profesionale.

1. **Pneumoconioza minerului de cărbune** prezintă 3 forme, în raport cu conţinutul pulberilor în cărbune sau în SiO_2 l.c.

a) *Antracoza pură* apare la muncitorii care lucrează în straturile groase de cărbuni fără steril (sterilul conţine cantităţi importante de SiO_2 l.c.), cărbune de tip superior: antracit, huilă, grafit. Exploatarea lignitului nu produce de regulă pneumoconioză.

Muncitorii mai expuşi sunt minerii, cei care lucrează la transportul şi măcinarea cărbunilor, în industria producătoare şi consumatoare de negru de fum, coxerii.

Pulberea de cărbune inhalată este eliminată prin sistemul de epurare pulmonară în proporţie de 98-99%. Pulberea de diametru sub 5 μm ajunsă în alveole este fagocitată, dar nu are proprietăţi toxice asupra macrofagului.

Elementul anatomo-patologic caracteristic este reprezentat de „macula de cărbune" formată din fibre de reticulină dispuse radial care prind ca într-o plasă aglomerările de macrofage care au fagocitat particulele de cărbune. Maculele de cărbune se găsesc de-a lungul bronhiolelor; obstrucţia bronşiolei favorizează constituirea leziunilor de emfizem.

Antracoza pură este de obicei clinic asimptomatică. Modificările radiologice apar la muncitorii expuşi peste 10-15 ani, sub aspect de opacităţi de tipul p.q.r.

Afecţiunea are evoluţie benignă ca orice pneumoconioză necolagenă.

b) *Fibroza masivă progresivă* poate apărea la aceleaşi categorii de muncitori, ca antracoza pură. Ea se dezvoltă dintr-o antracoză pură sau de la început ca atare, datorită asocierii cu infecţia tuberculoasă sau cu infecţii netuberculoase, prezenţei concomitent a SiO_2 l.c., sau încărcării cu praf ce depăşeşte o anumită limită. Fibroza masivă progresivă evoluează ca o pneumoconioză colagenă sub formă de mase pseudotumorale de tip A, B, C.

c) *Silico-antracoza* apare la minerii din minele de cărbuni când aceştia se găsesc în straturi subţiri încadrate în roci cu peste 18% SiO_2 l.c. sau la minerii care lucrează alternativ în roci cu steril şi în roci cu cărbune. În această formă de antracoză apar la început pe radiografia pulmonară opacităţi mici, apoi opacităţi mari. Evoluţia este cea a unei pneumoconioze colagene. Asociaţia dintre pneumoconioza minerului la cărbune cu artrita reumatoidă poartă numele de sindrom Caplan (sau sindrom Collinet-Caplan).

Fibroza masivă progresivă şi silico-antracoza sunt forme complicate de pneumoconioză; ele sunt de regulă simptomatice, afectează funcţia pulmonară şi descresc speranţa de viaţă.

Simptomele comune sunt dispneea, tusea şi sputa mucoasă, ultima probabil datorită bronşitei coincidente. Dispneea apare într-un stadiu avansat de boală (stadiul B) şi tinde să devină progresivă. Tardiv, datorită pierderii de suprafaţă alveolo-capilară pot apărea elemente de cord pulmonar.

Afectarea funcţională pulmonară apare în stadiile B şi C ale penumoconiozei. Astfel, capacitatea ventilatorie se reduce, reducerea fiind de obicei proporţională cu mărimea maselor pulmonare radiologice. CV şi VEMS-ul scad ca şi raportul $\frac{CV}{VEMS}$, iar tardiv scade şi capacitatea de difuziune.

Evoluţia antracozei pure este favorabilă, astfel încât dacă expunerea încetează leziunile pot regresa. În schimb, fibroza masivă progresivă şi silico-antracoza au o evoluţie spre extensie, neinfluenţate de întreruperea expunerii la pulberi. Asocierea frecventă a expunerii la pulberi de cărbune cu bronşita cronică şi emfizemul pulmonar complică suplimentar evoluţia anatomică şi funcţională a acestui tip de pneumoconioză.

2. **Sideroza** este o pneumoconioză necolagenă datorită inhalării de oxid de fier sub formă de aerosoli sau de pulbere fină. Locuri de muncă şi profesiunile cu risc de expunere sunt numeroase: minele de fier; operaţiile de sudură în fier; fabricarea electrolitică a oxizilor de fier; fabricarea pigmenţilor cu oxizi de fier; şlefuirea metalelor; minele şi morile de ocra (argilă ce conţine oxid de fier hidratat dar şi cuarţ); turnătorii şi curăţitorii (turnători-formatori, oţelari, polizatori, sudori în turnătorie); curăţirea cazanelor etc.

Pulberile cu conţinut de oxid de fier, odată inhalalte, sunt eliminate în cea mai mare parte prin spută, datorită clearance-ului mucocilar; o mică parte sunt captate de macrofage şi transportate pe căile limfatice. Ele nu

determină o reacţie fibroasă semnificativă, astfel încât modificările radiologice pulmonare, de tip reticular sau reticuloalveolar, întâlnite în sideroză sunt datorită aproape în exclusivitate radioopacităţii fierului.

Sideroza nu determină o *simptomatologie respiratorie* semnificativă, nici diminuarea capacităţii funcţionale pulmonare, nici alterarea stării generale.

Radiografia pulmonară pune în evidenţă opacităţi, în special de tip p şi q, rar ajungând la tipul r; opacităţile sunt mai net delimitate, mai „opace" decât cele din silicoză (deoarece opacitatea este datorită aglomerărilor de particule de fier), iar hilurile sunt de dimensiuni şi opacitate normală.

Diagnosticul de sideroză se pune pe baza expunerii profesionale la oxid de fier, în prezenţa unei radiografii pulmonare cu modificări sugestive. Prezenţa unei reticulaţii difuze sau unei imagini reticulonodulare ocupând predominant regiunea perihilară sau 2/3 inferioare ale câmpurilor pulmonare, poate sugera diagnosticul, dacă anamneza profesională este pozitivă. Este însă necesară eliminarea a numeroase afecţiuni pulmonare care determină modificări radiologice de tip reticular sau reticular nodular, inclusiv a silicozei sau a hemosiderozei pulmonare a cardiacilor.

Tratamentul siderozei se face, în primul rând, prin stoparea expunerii respiratorii la oxizi de fier, boala nefiind evolutivă. Rezultate favorabile se pot obţine şi prin EDTA şi D-penicilamină.

3. **Talcoza.** Este o pneumoconioză necolagenă sau mixtă produsă de inhalarea prelungită (apare după 20-30 ani de expunere) de particule de talc, un silicat hidratat de magneziu.

În formele avansate de boală, în plămâni se găsesc multipli micronoduli, cenuşii, dispuşi în câmpurile medii şi inferioare. Examenul *microscopic* pune în evidenţă un grad de fibroză cu celule mari conţinând particule de pulberi (corpi talcozici).

Simptomatologia talcozei este nespecifică, cu tuse, dispnee de efort, manifestările clinice care apar după instalarea modificărilor radiologice.

Radiologic, talcoza se prezintă cu modificări pulmonare reticulonodulare, dispuse în jumătatea inferioară a câmpurilor pulmonare; rareori nodulii confluează şi evoluează către fibroză masivă progresivă. Pot apărea concomitent plăci calcificate pleurale.

Diagnosticul se formulează pe baza expunerii profesionale la talc, pe aspectul radiografic şi pe identificarea de corpi talcozici în spută.

Evoluţia talcozei pulmonare este lentă.

4. **Pneumoconioza prin metale dure** este provocată de inhalarea de particule de carbură de wolfram, carbură de titan şi cobalt metalic.

Simptomatologia respiratorie este de tip iritativ şi este însoţită şi de leziuni tegumentare (eczeme, dermite). Radiografic se constată opacităţi nodulare în număr moderat, mai frecvente în câmpurile pulmonare medii, dar şi în cele superioare.

Prognosticul este în general bun şi în unele cazuri – fiind o pneumoconioză necolagenă – se produce regresia leziunilor după întreruperea expunerii. Pentru tratament se indică EDTA şi hormoni corticoizi.

5. **Caolinoza** este o pneumoconioză provocată de inhalarea pulberilor de caolin, un amestec de alumino-silicaţi. Caolina este o argilă cu numeroase utilizări în construcţii, ceramică, porţelan, material refractar, industria cauciucului.

Afecţiunea apare după o expunere îndelungată la caolin, cu simptome respiratorii de tip bronşic.

Radiologic se poate găsi iniţial numai o accentuare a desenului pulmonar; tardiv se constată o nodulaţie, cu aspectul sugerând o „furtună de zăpadă".

Evoluţia bolii este lentă.

6. **Pneumoconioza prin mică** este necolagenă şi se produce prin inhalarea de mică, un alumino-silicat hidratat, care are în compoziţia sa cantităţi variabile de fier, magneziu, potasiu sau fluor.

Pulberea de mică determină la început simptome de bronşită iritativă, dar după mai mulţi ani de expunere poate apărea o fibroză pulmonară, manifestă clinic.

Imaginea radiologică este cea a unei fibroze interstiţiale difuze bilaterale.

Minerii care lucrează la extragerea de mică sunt expuşi la pulberi mixte (cuarţ, feldspat) care pot produce o silico-silicatoză sau o silicoză cu evoluţie gravă.

7. **Baritoza (baritinoza)** este provocată de pulberile de baritină şi este dată ca exemplu de pneumoconioză necolagenă. Ea apare în special la morarii de baritină.

La *examenul radiografic* apar opacităţi mici de tip „p, q, r", foarte opace, bariul fiind radioopac.

Minerii din minele de baritină sunt expuşi în special riscului de silicoză, deoarece baritina este însoţită de roci silicoase.

8. **Olivinoza** este o pneumoconioză necolagenă datorită inhalării de particule de olivină, un ortosilicat de magneziu şi fier. Într-o primă fază, după 2-18 ani de expunere, apar manifestări nespecifice de bronşite şi emfizem pulmonar.

Examenul radiologic pune în evidenţă o fibroză difuză interstiţială însoţită de opacităţi cu contur regulat, mici de obicei sub 3 mm, situate în special în zonele mijlocii şi inferioare, predominent în dreapta.

Evoluţia este uşoară şi după întreruperea expunerii leziunilor nu progresează.

9. **Pneumoconioza prin nefelină-apatită** este o pneumoconioză necolagenă datorită inhalării de particule de apatită (fosfat de calciu şi fluor) şi nefelină (alumino-silicat de sodiu şi potasiu) care se găsesc împreună în roci. Această combinaţie se utilizează în industria chimică, pentru obţinerea fosfatului, a acidului fosforic, la fabricarea superfosfatului şi la obţinerea aluminiului.

Imaginea radiografică este asemănătoare cu a altor pneumoconioze necolagene, cu opacităţi mici, predominent de tip „p".

Evoluţia este lentă.

10. Lista pneumoconiozelor necolagene cuprinde şi alte pneumoconioze, ca de exemplu **stanioza** (produsă prin inhalarea bioxidului de staniu), **anti-**

minioza (pulberi de antimoniu), **titanioza, vanadioza, zirconioza.** Ele sunt puţin deosebite clinic şi radiologic de celelalte tipuri de pneumoconioze.

Profilaxia pneumoconiozelor necolagene se realizează prin măsuri tehnico-organizatorice, prin măsuri medicale şi prin factori educativi.

Măsurile tehnico-organizatorice au drept scop reducerea concentraţiilor de pulberi la locurile de muncă, sub concentraţiile admise de standardele internaţionale. Cu eficienţă variabilă sunt: automatizarea proceselor tehnologice, perforajul umed, ventilaţia şi aerajul minier corespunzător, măsurile de protecţie individuală (echipamente speciale, măşti împotriva prafului).

Măsurile medicale privesc în primul rând recunoaşterea riscului de pneumoconioză necolagenă şi controlul medical periodic. Sunt necesare: examen general (la 6-12 luni); radiografie pulmonară standard din 5 în 5 ani; explorare funcţională respiratorie la fiecare 2 ani.

Informarea corectă şi educaţia sanitară a persoanelor expuse la risc sunt măsuri esenţiale pentru profilaxia tuturor tipurilor de pneumoconioze.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

PARKES W.R. – Occupational Lung Disords, 2-nd ed. Butlerworth, 1982.

ROM R. et al. – Consequences of chronic particulate exposure. În „The Lung" Crystal R.G. et al (Eds.) Raven Press, 1991.

*** – Guidelines for the use of international labour office clasification of Radiographs of pneumoconiosis. Occupational Safety and Health Sciences 22 (Revised 1980), Geneva, ILO, 1980.

*** – Occupational Medicina: State of Art Reviews. Ed. Beckett W.S. et al., Hanley and Belfus, 1992.

CAPITOLUL XII

SARCOIDOZA

Prof. Dr. I.P. STOICESCU

Generalităţi, Definiţie 303
Epidemiologie 304
Morfopatologie 305
Etiologie 306
Patogenie 306
Aspecte clinice 308
Explorări paraclinice 311
Diagnostic diferenţial 315
Evoluţie şi prognostic 315
Tratament 315
Bibliografie selectivă 320

GENERALITĂŢI, DEFINIŢIE

„Sarcoidoza este o boală granulomatoasă cu localizări multiple, de etiologie necunoscută, care afectează în special adultul tânăr şi care prezintă frecvent adenopatie hilară bilaterală, infiltrate pulmonare, leziuni cutanate şi oculare. Diagnosticul se pune când aspectele clinico-radiologice sunt susţinute de evidenţierea histologică a granulomului epitelioid necazeificat prezent în unul sau mai multe organe, sau de testul cutanat Kweim-Siltzbach pozitiv. Modificările imunologice sunt: depresia hipersensibilităţii celulare întârziate şi stimularea celei umorale. Uneori poate evolua cu hipercalcemie şi hipercalciurie. Evoluţia poate fi corelată cu modalitatea de debut; debutul acut cu eritem nodos evoluează frecvent către resorbţie spontană, în schimb debutul insidios poate fi urmat de o evoluţie progresivă către fibroză. Corticoizii amendează simptomele şi suprimă inflamaţia şi formarea granuloamelor".

Această definiţie a fost emisă de a VII-a Conferinţă Internaţională pentru Sarcoidoză (1976) şi este unanim acceptată.

Sarcoidoza, boală de etiologie necunoscută, continuă şi astăzi, după un secol de când Hutchinson a descris primul caz (1869), să rămână subiect de studiu şi interpretare. Mult timp boala a fost cunoscută sub denumirea de Besnier-Boeck-Schauman, dar în anii '40 s-a acceptat denumirea de sarcoidoză.

Sarcoidoza a fost prezentată iniţial ca o curiozitate dermatologică, dar ulterior s-a dovedit a fi o afecţiune multisistemică cu manifestări polimorfe.

Fiecare nouă descoperire semnalată de cercetători din diverse discipline medicale, a demonstrat în timp că afecţiunea nu respectă nici un organ sau sistem.

Imposibilitatea descoperirii factorului cauzal a lăsat practic deschisă calea cercetării în acest domeniu.

Interesul acordat studiului sarcoidozei se reflectă şi în proliferarea investigaţiilor menite să aducă elemente noi pentru susţinerea diagnosticului: scintigrafia cu Galium-67, tomografia computerizată, determinarea angiotensin – convertazei serice (ACS), lizozimului şi fibronectinei, studiul lichidului de lavaj bronhoalveolar şi al subpopulaţiilor limfocitare etc.

EPIDEMIOLOGIE

Dificultatea stabilirii cu exactitate a incidenţei şi prevalenţei rezidă în evoluţia frecvent asimptomatică a bolii, apreciată a ajunge la un procent de aproximativ 30-40% din cazuri. Aşa se explică, variaţia considerabilă a frecvenţei sarcoidozei raportată în diferite părţi ale globului.

Introducerea depistării radiofotografice de masă a permis, acolo unde se practică, să aducă date mai confidente şi comparabile pe plan mondial. Există însă mari diferenţe geografice în răspândirea bolii, care nu ţin numai de utilizarea depistării radiofotografice de masă.

Raportul la cea de a 3-a Conferinţă Internaţională de Sarcoidoză (1963) cuprinde o serie de date de prevalenţă obţinute în urma unui studiu internaţional bazat pe depistarea radiofotografică. În diferite zone geografice s-a descoperit o variabilitate considerabilă a prevalenţei de la 0,04%ooo în Spania, la 64%ooo în Suedia. Ţările scandinave deţin recordul cu o medie de 31,8%ooo, urmată de Marea Britanie cu 17,7%ooo, Australia şi Noua Zeelandă cu 12,6%ooo, Asia 3,6%ooo şi America 3,4%ooo. Studii mai recente raportează valori mai ridicate ale incidenţei între 10 şi 40%ooo, în America de Nord şi 19%ooo în Europa.

Sunt semnalate, de asemenea, diferenţe importante ale prevalenţei la diverse grupe de populaţie. Astfel, sarcoidoza a fost găsită de aproximativ 16 ori mai frecventă la negri comparativ cu alte rase, printre soldaţii americani.

În România, pe raportări sporadice, se poate aprecia că prevalenţa se situează în jur de 4%ooo.

Sarcoidoza este întâlnită mai frecvent în mediul rural decât în cel urban. Bătrânii şi copiii fac mai rar boala, vârsta cea mai afectată fiind între 20 şi 40 ani, cu uşoară predominanţă pentru sexul feminin.

O serie de observaţii sugerează intervenţia unor factori genetici în expresia unor manifestări ale bolii. Astfel, antigenele majore de histocompatibilitate HLA-B_8, CW_7 şi DR_3 au fost asociate cu prezenţa eritemului nodos, cu determinările articulare şi evoluţia spontan favorabilă caracteristice sindromului Löfgren, pe când HLA-B_{13} ar indica evoluţia cronică persistentă. În sensul determinismului genetic se înscrie şi semnalarea mai multor cazuri de sarcoidoză apărute la gemeni sau la mai mulţi membri din aceeaşi familie.

MORFOPATOLOGIE

Leziunea elementară în sarcoidoză este *granulomul epitelioid necazeificat* în structura căruia elementul definitoriu este aglomerarea de celule epitelioide (histiocite) printre care se găsesc celule gigante multinucleate (Langhans). Acestea din urmă apar în special în leziunile mai vechi.

La periferia granulomului se găsesc limfocite, iar în jurul granulomului şi în interiorul lui se constată o reţea de reticulină.

În citoplasma celulelor epitelioide şi gigante pot fi găsite incluziuni de diferite tipuri:

– corpi Schaumann – rotunzi sau ovali, formaţii din lamele bazofile concentrice, corpi conchoizi care conţin calciu şi fier;

– corpi birefringenţi cu conţinut, de asemenea, în calciu şi fier;

– corpi asteroizi – constituiţi dintr-o masă centrală din care pornesc spiculi radiali.

Granuloamele nu prezintă în mod obişnuit necroză, dar când aceasta apare este minimă şi de tip fibrinoid, nu cazeos.

Celula epitelioidă nu are decât slabe proprietăţi fagocitare; în schimb are capacitatea secretorie considerabilă producând: fosfataze acide, catepsină, β-glicuronidază, colagenază, elastază, factori citolitici, lysozym şi angiotensin-convertază.

Aspectele histopatologice la nivelul plămânului includ trei aspecte distincte: *alveolita, granulomul* şi *fibroza.*

Alveolita se caracterizează prin infiltraţia peretelui alveolar cu celule inflamatorii (neutrofile, eozinofile, bazofile, mastocite, limfocite B, macrofage şi limfocite T), care apar şi în spaţiul alveolar. Macrofagele şi limfocitele T sunt celulele predominante în sarcoidoză; ele pot fi puse în evidenţă prin studiul lichidului de lavaj bronhoalveolar (LBA).

Alveolita pare să fie leziunea iniţială în plămân. Studii experimentale pe animal, privind diverse boli granulomatoase, au demonstrat acumulări de mononucleare în plămân înainte de formarea granuloamelor.

Granulomul se poate *resorbi* în totalitate fără a lăsa urme, poate *persista* ca atare perioade lungi sau poate evolua către *fibroză* obliterantă, fibrele de reticulină îngroşându-se şi transformându-se în colagen. Factorii care influenţează evoluţia către fibroză nu sunt cunoscuţi.

Granuloamele pot fi întâlnite, de asemenea, de-a lungul ţesutului conjunctiv, invadând peretele bronşiolelor sau dezvoltând angeite granulomatoase. Fibroza peretelui alveolar poate apărea, de asemenea, târziu, în evoluţia sarcoidozei. Ea este caracterizată prin acumularea de fibroblaşti şi matrice de colagen extracelular produs de aceste celule.

Granulomul epitelioid nu este specific pentru sarcoidoză, putând apărea în tuberculoză, lepră, sifilis, bruceloză, ciroză biliară primitivă, hipogamaglobulinemie, infecţii fungice, berilioză etc. Reacţii sarcoide locale se pot întâlni în jurul leziunilor carcinomatoase (ganglioni limfatici), în limfoame, în leziuni traumatice sau după agresiuni chimice. Acestea însă nu se însoţesc de depre-

sia hipersensibilităţii celulare, testul Kweim este negativ, angiotensin-convertaza are valori normale şi nu apar determinări în alte organe.

ETIOLOGIE

Etiologia sarcoidozei este necunoscută. Au fost incriminate o serie de antigene (infecţioase, organice sau anorganice) care ar juca rolul de triggeri în dezvoltarea granuloamelor sarcoidotice (polen de fân, berilium, infecţii cu mycobacterii tipice şi atipice, virusuri, fungi etc.).

În lipsa unor elemente de certitudine etiologică se incriminează tot mai frecvent existenţa unui teren sarcoidotic, conceput ca o anomalie imunologică care reacţionează la contactul cu diverşi alergeni prin dezvoltarea unor procese granulomatoase.

PATOGENIE

În prezent prevalează concepţia conform căreia sarcoidoza este o boală produsă printr-un mecanism imunologic complex.

Stimulul antigenic al activării este necunoscut, activarea mononuclearelor fiind identică şi în alte granulomatoze al căror antigen este cunoscut.

Prezenţa complexelor imune în circulaţie în stadiile iniţiale ale bolii susţine ipoteza existenţei acestui antigen.

Antigenul este preluat de monocite sau macrofage cu intenţia de a-l distruge şi a-l prezenta limfocitului T specific.

Macrofagele alveolare provenite de la bolnavul de sarcoidoză prezintă antigene de suprafaţă de tipul HLA-DR şi HLA-DQ care interacţionează cu limfocitele. Ele eliberează cronic interleukină$_1$ (IL_1), mediator care iniţiază activarea limfocitului.

Sub influenţa antigenului (necunoscut) limfocitele secretă „spontan" interleukina$_2$ (IL_2). Limfocitele T pulmonare proliferează în contact cu IL_2 explicând în parte mecanismul prin care celulele T sunt numeric crescute în plămân la bolnavii cu sarcoidoză activă.

Creşterea numărului de limfocite în plămâni se explică şi prin faptul că IL_1 eliberată de macrofage şi IL_2 eliberată de limfocitele T funcţionează ca factor chemotactic pentru limfocitele T circulante; în sângele periferic apare limfopenie.

Limfocitele activate nu produc numai IL_2, ci şi alte limfokine: factorul chemotactic monocitar (MCF), factorul inhibitor al migrării macrofagelor (MIF), factorul de activare macrofagică (MAF) şi interferon care modulează formarea granulomului.

În sarcoidoza activă limfocitele T pulmonare secretă o cantitate mare de MCF, explicând aglomerarea monocitelor preferenţial către plămân.

Prezenţa monocitelor şi macrofagelor reprezintă o sursă suplimentară de mediatori care interacţionează cu aceste celule pentru formarea granulomului (fig. 1).

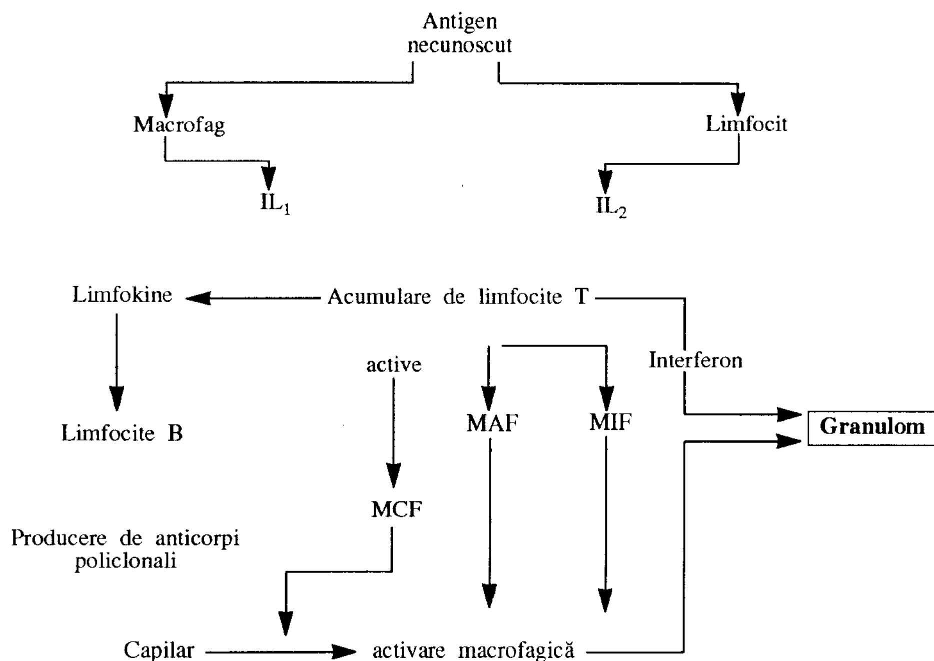


Fig. 1 – Formarea granulomului.

Majoritatea limfocitelor rezultate din LBA sunt T helper, raportul T helper/T supresor fiind de aproximativ 10/1.

Limfocitele activate produc limfokine care activează limfocitele B crescând producerea de imunoglobuline explicând în felul acesta hipergamaglobulinemia prezentă în sarcoidoza activă.

Eliberarea de către macrofagele activate a gama-interferonului, fibronectinei şi a factorului de creştere a macrofagelor alveolare pentru fibroblaşti (AMDGF) poate iniţia prin recrutarea, fixarea şi proliferarea fibroblaştilor, procesul de fibroză.

În plus, IL_1, şi interferonul pot acţiona, de asemenea, ca factori de creştere a fibroblaştilor – aceşti mediatori fiind eliberaţi continuu de macrofage alveolare şi limfocite T la pacienţii cu sarcoidoză activă (fig. 2).

În sângele periferic, în sarcoidoză se constată, de obicei, limfopenie, cu un procent scăzut de limfocite T helper, ceea ce ar putea explica depresia hipersensibilităţii de tip întârziat. Hiperproducţia de IgG şi IgA observate în cazurile de cronicizare a bolii se explică prin limfokinele eliberate de limfocitul T activat care acţionează asupra limfocitelor B crescând producţia de anticorpi.

Modularea procesului imun, în sarcoidoză se pare că este dependentă de balanţa dintre limfocitele T helper şi supresor, prezente la nivelul leziunii; limfocitele T helper amplifică, iar cele supresoare estompează procesele imunitare celulare.

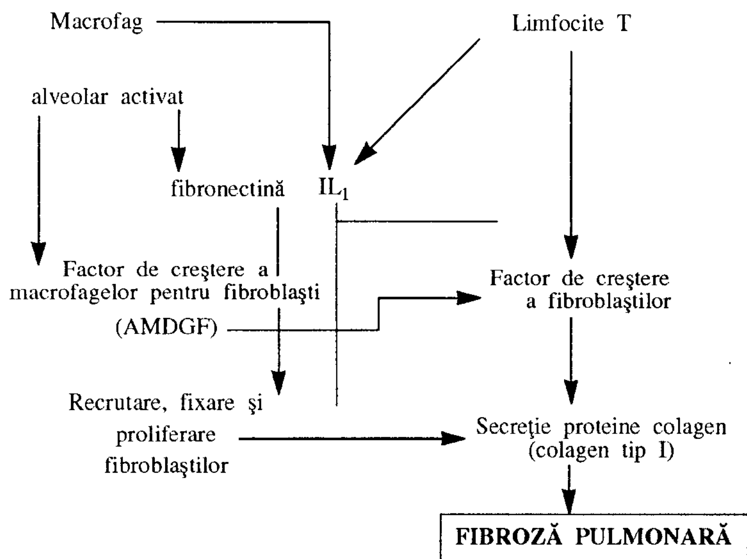


Fig. 2 – Procesul de fibroză în sarcoidoză.

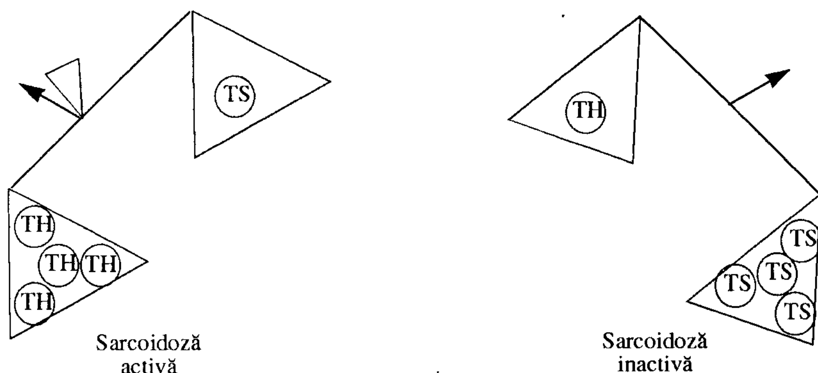


Fig. 3 – Variaţia limfocitelor T helper (TH) şi supresor (FS) în plămân în funcţie de activitatea sarcoidozei.

S-a constatat că în perioadele de activitate a bolii predomină limfocitele T helper, ele diminuând odată cu regresia procesului patologic, situaţia în care limfocitele T supresor devin dominante. Factorul care determină înclinarea acestei balanţe către T helper sau către T supresor nu este cunoscut.

ASPECTE CLINICE

Sub aspectul manifestărilor clinice, pacienţii cu sarcoidoză se pot împărţi în trei categorii: 1) asimptomatici; 2) cu simptome generale şi/sau 3) cu simptome de organ.

Se apreciază că aproximativ 50% din pacienţi sunt asimptomatici la depistare; când simptomele sunt prezente, acestea sunt în general discrete, depinzând de organul afectat şi de stadiul clinic al afecţiunii.

La aproximativ 40% din cazuri apar simptome generale de tipul fatigabilităţii, asteniei, scăderii în greutate şi febrei.

Rareori apar forme clinice severe, cu manifestări clinice patente şi alterarea progresivă a stării generale; ele pot evolua cu dispnee (prin afectarea interstiţială pulmonară), insuficienţă cardio-respiratorie şi/sau renală.

Determinările sarcoidozei sunt adesea extratoracice şi aproape totdeauna toracice.

Determinări extratoracice. Determinările extratoracice evoluează în majoritatea cazurilor asimptomatic.

Localizările oculare, întâlnite la 20-30% din cazuri, pot produce manifestări care ajung la cecitate. Cea mai frecventă manifestare este *uveita* însoţită de lăcrimare, roşeaţă şi fotofobie. Formele cronice de uveită pot evolua către glaucom, cataractă şi chiar orbire.

Manifestările *neurologice* apar rar, până la 5% din cazuri şi îmbracă adesea caracter de urgenţă; tabloul clinic poate fi de meningoencefalită, de proces înlocuitor de spaţiu şi, mai rar, de neuropatie periferică.

Afectarea *miocardului* produce o cardiomiopatie specifică, cu tulburări de conducere, aritmii, care uneori pot fi cauză de deces, în special când se asociază cu hipercalcemia. Disfuncţia miocardică poate rezulta şi din dezvoltarea fibrozei pulmonare interstiţiale, difuze şi severe, care induce uneori hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar cronic.

Sistemul *osos* poate fi, de asemenea, interesat într-un număr relativ mic de cazuri, manifestările constând în apariţia unor formaţiuni chistice în special la nivelul oaselor mici; constant se asociază leziuni cronice cutanate.

Manifestarea *cutanată* cea mai frecventă este *eritemul nodos,* însoţit de obicei de febră şi poliartralgii. Prezenţa adenopatiei hilare este constantă în aceste situaţii (sindromul Löfgren).

Eritemul nodos este apreciat ca o determinare nespecifică, întrucât examenul bioptic pune în evidenţă leziuni de tip vasculitic. Unii autori au identificat însă şi granuloame epitelioide în leziuni de eritem nodos.

Granuloamele *cutanate* (sarcoidele) apar ca leziuni maculopapuloase ce se dezvoltă fie pe pielea indemnă, fie la nivelul unor cicatrice mai vechi post-traumatice, post-operatorii, post-vaccinale sau la locul unde s-au practicat injecţii.

Aspectul de plăci albăstrui-purpurii localizate la nivelul feţei, degetelor şi genunchilor, se identifică cu diagnosticul de *lupus pernio,* o altă formă de manifestare cutanată. Localizările cutanate sunt constant însoţite şi de alte localizări.

Ficatul şi *splina* sunt afectate destul de frecvent (50%-60% din cazuri), însă manifestările clinice sunt rare. Frecvenţa interesării acestor organe a fost stabilită prin identificarea granuloamelor la prelevările biopsice.

Sistemul *limfatic* periferic este invadat în aproximativ 15% din cazuri, ganglionii fiind relativ mobili, nedureroşi, cu diametrul variabil, atingând uneori 3-4 cm. Cel mai frecvent este prins grupul scalenic din dreapta, epitrohlear, pre- şi post-auricular, axilar etc.; adenopatiile generalizate sunt rare.

Glandele endocrine sunt afectate rar şi preferenţial.

Apariţia diabetului insipid demonstrează invazia hipofizei anterioare. Hipercalcemia atribuită de unii autori invaziei glandelor paratiroide pare să ţină mai degrabă de „inexplicabila sensibilitate la acţiunea vitaminei D".

Rinichiul poate fi afectat fie direct, prin constituirea de granuloame sarcoidotice, fie secundar – în contextul hipercalcemiei – prin depunerea de calciu în jurul tubilor renali.

Asocierea unor determinări organice definesc unele *sindroame* descrise *în sarcoidoză:*

– hipertrofia glandelor salivare (parotide) asociată cu uveită, febră şi paralizia nervului facial poartă numele de *sindrom Heerford;*

– keratoconjunctivita uscată, hipo- sau anaciditatea gastrică, poliartrita cronică şi eczema se încadrează în *sindromul Mikulicz;*

– eritemul nodos, febra, artralgiile şi adenopatia hilară bilaterală au fost descrise ca *sindrom Löfgren.* Acesta se întâlneşte ca manifestare acută la debut a sarcoidozei în aproximativ 15% din cazuri.

În tabelul I este consemnată frecvenţa unor localizări în funcţie de datele raportate în literatură.

TABELUL I

Frecvenţa relativă a unor localizări în sarcoidoză

Localizare	*Frecvenţă (%)*
Intratoracice	84-94
Ganglioni periferici	28-73
Ochi	15-21
[illegible]	9-32
[illegible]	21-45
[illegible]	3-28
[illegible]	6-10
Sistem nervos	4-5
Alte organe	5

Determinări intratoracice. Cea mai frecventă dintre localizările sarcoidozei este cea intratoracică (84-94% din cazuri), în special la ganglionii hilo-mediastinali şi parenchimul pulmonar. Determinările cardiace sunt relativ rare, iar cele pleurale şi esofagiene excepţionale (în jur de 10%).

Evoluţia asimptomatică a sarcoidozei toracice este un fenomen obişnuit (aproximativ 70% din cazuri), descoperirea afecţiunii făcându-se întâmplător. Proporţia cea mai mare de pacienţi asimptomatici este raportată la seriile depistate radiofotografic.

Anamneza insistentă la bolnavii asimptomatici depistaţi radiologic demonstrează însă prezenţa unor tulburări discrete, nereţinute în mod special de bolnavi.

La 15-20% din cazuri boala are debut *acut* cu febră 39-40%, artralgii, eritem nodos şi adenopatie hilară bilaterală.

Debutul acut al sarcoidozei este apreciat ca element de prognostic favorabil, întrucât proporţia cea mai mare de cazuri cu regresie spontană, se întâlneşte la această categorie de bolnavi. În practică, acestor bolnavi li se prescriu corticosteroizi, fără a ţine seama de regresia spontană frecventă a leziunilor sarcoidotice.

Debutul sarcoidozei poate fi *insidios*, cu simptomatologie discretă, nespecifică: tuse rebelă neproductivă, dureri retrosternale, fatigabilitate.

Aparent paradoxal, debutul insidios întâlnit în special la bolnavii peste 30 de ani, indică în general o evoluţie spre cronicizare a determinărilor sarcoidotice pulmonare şi extrapulmonare.

Examenul clinic. Bolnavii cu sarcoidoză în stadiul I se caracterizează prin lipsa semnelor stetacustice pulmonare.

În stadiile II şi III pot apărea raluri crepitante localizate sau distribuite pe ambele câmpuri pulmonare. În caz de fibroză interstiţială aceste raluri sunt aspre, dispuse pe toată aria toracică, predominând bazal.

În rest, examenul clinic nu pune în evidenţă decât cel mult simptome datorate afectării simultane a altor organe.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Modificările radiologice reprezintă elementul principal de la care pleacă diagnosticul de sarcoidoză pentru majoritatea bolnavilor.

Adenopatia hilară bilaterală, simetrică, policiclică cu prinderea frecventă a ganglionului paratraheal, este imaginea clasică radiologică de sarcoidoză ganglio-mediastinală.

În afară de aspectul clasic, pot apărea şi alte modificări radiologice (infiltrate, miliară, noduli, desen reticular etc.) care creează dificultăţi remarcabile de diagnostic.

Convenţional, se admite că din punct de vedere radiologic *sarcoidoza poate fi stadializată* după cum urmează:

– stadiul 0 – imagine toracică normală;

– stadiul I – adenopatie hilară bilaterală, cu sau fără adenopatie mediastinală sau/şi paratraheală;

– stadiul II – adenopatie hilară bilaterală asociată cu infiltrate pulmonare;

– stadiul III – infiltrate pulmonare fără adenopatie.

Stadializarea radiologică nu corespunde întotdeauna cu tendinţa evolutivă a bolii, motiv pentru care în ultimul timp se propune o stadializare care ţine cont şi de reversibilitatea sau ireversibilitatea alterărilor funcţionale ventilatorii.

În practică sarcoidozele aparţinând stadiilor I şi II sunt cel mai frecvent întâlnite (75% din cazuri).

Adenopatia sarcoidotică are câteva caractere care ajută la definirea diagnosticului: este simetrică; are conturul bine delimitat, policiclic; se însoţeşte frecvent de afectarea ganglionului paratraheal; coexistă cu modificări endoscopice discrete; regresează adesea spontan în câteva luni; după evoluţii mai lungi apar calcificări ganglionare asemănătoare silicozei.

Infiltratele sunt de obicei difuze şi coexistă cu un desen reticulonodular asociat.

Aspectele de miliară pură sau *noduli solitari* sunt mai rar întâlnite ca, de altfel, şi aspectele de *condensare de tip pneumonic.*

Foarte rar apar şi *imagini cavitare* a căror prezenţă indică mai degrabă o altă afecţiune.

În stadiile avansate ale sarcoidozei *fibroza pulmonară* este elementul dominant, cu opacităţi lineare difuze asociate cu procese de retracţie şi eventual cu apariţia de formaţiuni chistice sau bule (plămân „în fagure").

Testele funcţionale pulmonare. Modificările funcţiei pulmonare nu sunt specifice sarcoidozei, ele fiind consecinţa determinărilor ganglionare şi/sau parenchimatoase corespunzătoare diverselor stadii ale bolii.

În general, există o lipsă de corelare între aspectul radiologic pulmonar şi cel funcţional. Astfel, pacienţii cu imagini radiologice normale pot prezenta anomalii funcţionale semnificative, iar modificări radiologice importante pot fi asociate cu teste funcţionale aproape normale.

Printre anomaliile funcţionale pulmonare, din sarcoidoză, mai importante sunt:

1. *Alterarea factorului de transfer* prin membrana alveolo-capilară, element care apreciază foarte bine tendinţa evolutivă a leziunilor sarcoidotice.
2. *Creşterea rigidităţii pulmonare* cu alterarea volumelor pulmonare statice, rezultat al determinărilor interstiţiale.
3. *Un sindrom obstructiv periferic,* în special la bolnavii din stadiile II şi III, atribuit granuloamelor endobronşice sau în imediata apropiere a conductelor aerifere.

Testele funcţionale ventilatorii în dinamică reprezintă, de cele mai multe ori, elementul esenţial în decizia terapeutică şi stabilirea tendinţei evolutive a bolii.

Examenul bronhoscopic. Examenul bronhoscopic surprinde cel mai frecvent prin lipsa sau discreţia manifestărilor endoscopice faţă de amploarea anomaliilor radiologice. Masele ganglionare sarcoidotice, evidenţiate radiologic, se caracterizează prin faptul că se mulează în jurul bronhiilor, examenul endoscopic evidenţiind fenomene compresive discrete în comparaţie cu dimensiunea acestora. La nivelul mucoasei bronşice pot apărea granulaţii sidefii, ectazii capilare, rareori bronşită brună sau fenomene infiltrative. *Biopsiile de mucoasă bronşică* fie din zonele în care există modificări, fie din pintenele de bifurcare, pun adesea în evidenţă leziuni (noduli) sarcoidotici – elementul

principal de confirmare histologică. În 50% din cazuri biopsia de mucoasă bronşică poate fi pozitivă, chiar dacă aceasta este aparent normală. Prelevarea biopsică prin puncţie ganglionară sau parenchimatoasă transbronşică prin bronhoscop poate avea un randament diagnostic remarcabil ajungând până la 90% confirmări.

Lavajul bronho-alveolar reprezintă o achiziţie importantă pentru diagnosticul de activitate al sarcoidozei.

1. *Studiile citologice* şi *enzimatice* efectuate din lichidul de lavaj arată frecvent creşterea numărului limfocitelor T pulmonare, care ajung până la 36% faţă de 10% la normali, în special CD_4, iar raportul CD_4 / CD_8 creşte de la 1,8/1 la normal, la 10/1. În contrast, în sângele periferic cresc în special limfocitele CD_8.

2. *Valorile crescute ale limfocitelor CD_4* în lichidul de lavaj au fost interpretate ca un indicator predictiv al răspunsului favorabil la corticoterapie.

3. *Angiotensin-convertaza* poate avea valori crescute în lichidul de lavaj; valori crescute sugerează activitatea sarcoidozei.

Scintigrafia pulmonară cu Galium^{67} este utilă în diagnosticul sarcoidozei; ea stabileşte evolutivitatea şi extinderea leziunilor, datorită capacităţii Ga^{67} de a se fixa la nivelul granuloamelor active.

Scintigrama de ventilaţie cu Technetium poate depista tulburări legate de alterarea integrităţii membranei alveolo-capilare.

Examenul hematologic este frecvent normal; el poate evidenţia limfopenie periferică şi semne de hipersplenism.

Proteinele sanguine arată un nivel crescut al gamaglobulinelor policlonale nespecifice, albuminele fiind scăzute.

Angiotensin-convertaza serică (ACS). Nivelurile crescute de ACS sunt interpretate ca provenind din activitatea celulelor epitelioide ale granuloamelor sarcoidotice semnificând existenţa leziunilor active.

Creşterea valorilor ACS are o specificitate medie pentru sarcoidoză, întâlnindu-se în unele pneumoconioze şi în alte multiple afecţiuni (lepra, amiloidoza, mielomul multiplu, limfom, hipertiroidism, diabet zaharat cu retinopatie). Totuşi, nivelele ACS, într-un context clinic sugestiv, sunt utile pentru diagnosticul, stabilirea activităţii şi a conduitei terapeutice în sarcoidoză.

Se apreciază că nivelul ACS creşte înainte ca modificările radiologice să apară, fiind, din acest punct de vedere, un indicator util de urmărire a evoluţiei sarcoidozei.

Hipercalcemia cu hipercalciurie au o semnificaţie diagnostică minoră, apărând la cel mult 15-20% din cazuri; ea s-ar datora secreţiei ectopice crescute de vitamină D_3, la nivelul macrofagelor.

Creşteri ale nivelurilor **neopterinei** şi **fibronectinei** sunt apreciate astăzi ca argumente ale activităţii sarcoidozei.

Reacţia la tuberculină. Deprimarea hipersensibilităţii de tip întârziat indusă de sarcoidoză explică frecvenţa mare a reacţiilor negative la tuberculină constatată la bolnavi. Proporţia non-reactorilor la tuberculină variază în limite foarte largi, fiind dependentă, în bună parte, de nivelul răspândirii in-

fecţiei tuberculoase. În medie, non-reactorii la tuberculină dintre bolnavii de sarcoidoză reprezintă aproximativ 65%.

Testul Kweim se efectuează prin injectarea intradermică a 0,1-0,2 ml de suspensie de ţesut sarcoid uman şi examinarea histologică după 4-6 săptămâni a teritoriului în care s-a făcut inocularea. Testul are o specificitate remarcabilă în cazul în care se constată prezenţa granulomului în prelevatul biopsic. Dificultăţile obţinerii unui preparat adecvat pentru realizarea testului şi timpul foarte lung pentru obţinerea rezultatului explică preferinţele pentru alte metode de diagnostic mai rapide.

Biopsia. Diagnosticul morfologic prin evidenţierea granulomului sarcoidotic este esenţială în diagnosticul sarcoidozei. Răspândirea practic ubicuitară a leziunilor sarcoidotice în organe şi ţesuturi permite evidenţierea granulomului prin biopsierea a numeroase teritorii.

Randamentul biopsiilor pentru diagnosticul morfologic al sarcoidozei diferă însă în funcţie de locul prelevării (tabelul II).

TABELUL II

Procentajul rezultatelor pozitive pe zone de biopsie

Prelevări	*% pozitivi*
a) Prelevări foarte accesibile:	100
– ganglioni limfatici epitrohleeni	100
– glandă paratiroidă hipertrofiată	100
– leziuni ale mucoasei nazale	100
– noduli subcutanaţi	90
– leziuni cutanate	90
– ganglioni prescalenici palpabili	90
– ganglioni inghinali	80
– ganglioni axilari	80
– amigdale hipertrofiate	80
– mucoasă bronşică modificată	75
– leziuni conjunctivale	
b) Prelevări mai puţin accesibile:	
– ganglioni mediastinali	100
– plămân – biopsie chirurgicală	100
– biopsie transbronşică	80
– ficat	80
– grăsime prescalenică (biopsie Daniels)	40-75
– mucoasă bronşică nemodificată	40-50

În concluzie, diagnosticul de sarcoidoză este rezultatul unui ansamblu de date, din care evoluţia, cu sau fără tratament, joacă un rol deosebit. Sunt de luat în consideraţie următoarele elemente importante pentru diagnosticul pozitiv:

– radiologic – adenopatie hilară bilaterală;
– simptomatologie discretă sau absentă;
– determinări extratoracice variate;
– IDR la PPD negativă;

- prezenţa granulomului epitelioid necazeificat la examenul biopsic;
- test Kweim pozitiv;
- observaţia îndelungată pentru excluderea altor afecţiuni.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Problema eliminării altor afecţiuni cu manifestări asemănătoare sarcoidozei diferă în funcţie de stadiul afecţiunii.

În tabelele III şi IV sunt înscrise principalele elemente de diagnostic diferenţial ale sarcoidozei în diversele stadii evolutive.

Reacţiile sarcoide (evidenţiate în prelevatele biopsice) întâlnite în unele afecţiuni, ca de ex. alveolite alergice, diseminări limfatice în cadrul unor procese maligne, după radioterapie etc., se diferenţiază de sarcoidoză prin faptul că sunt localizate, angiotensin-convertaza este normală, IDR la tuberculină mai frecvent pozitivă, aspectul radiologic este normal sau sugestiv pentru altă afecţiune şi testul Kweim negativ.

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Sarcoidoza care debutează acut are cele mai multe şanse de a regresa spontan, fără tratament.

Adenopatia hilară bilaterală – apreciată ca stadiu iniţial al sarcoidozei endotoracice – se poate resorbi spontan în 50% din cazuri în primul an.

Uneori resorbţia ganglionară coincide cu apariţia determinărilor parenchimatoase. Aceasta atrage atenţia asupra necesităţii intensificării investigaţiilor în momentul în care adenopatia diminuă pentru a sesiza eventualele determinări parenchimatoase pulmonare, care au o semnificaţie prognostică mai proastă.

Sarcoidozele descoperite în stadiul II (cu determinare parenchimatoasă), netratate, pot evolua către resorbţia spontană, dar într-un procent mult mai mic decât cele din stadiul I, progresia către fibroză interstiţială fiind mult mai frecventă.

Sarcoidozele descoperite în stadiul III au o componentă fibroasă ireversibilă, putând fi însă surprinse, într-o fază evolutivă.

În general, sarcoidozele care debutează insidios şi cele care în momentul depistării prezintă şi determinări extratoracice, evoluează mai frecvent cronic.

Prognosticul, în general favorabil pentru majoritatea sarcoidozelor din stadiul I, devine rezervat pentru cele din stadiile II şi III, datorită evoluţiei cronice către fibroză.

TRATAMENT

Tratamentul sarcoidozei are drept obiective combaterea reacţiei inflamatorii şi granulomatoase, prevenirea dezvoltării fibrozei şi suprimarea simptomatologiei.

TABELUL III

Elemente de diagnostic al sarcoidozei în stadiile II şi III

Elemente de diferenţiere	*Sarcoidoză*	*TBC*	*Limfom malign*	*Leucemie*	*Metastaze neoplazice*	*Silicoză*	*Dilataţii anevrismale de arteră pulmonară*
Radiologic	Adenopatie hilară bilaterală	Adenopatie hilară frecvent unilaterală	Adenopatie hilară frecvent unilaterală	Adenopatie hilară frecvent uni- sau bilaterală	Adenopatie hilară frecvent uni- sau bilaterală	Adenopatie hilară bilaterală + desen reticulo-nodular pulmonar	Opacităţi hilare pulsatile
Clinic	Frecvent asimptomatic	Tuse, febră, expectoraţie	Astenie, inapetenţă	Astenie, inapetenţă	Astenie, inapetenţă	Dispnee	Asimptomatic
IDR la tuberculină Bronhologic	Frecvent negativă Modificări discrete	Frecvent hiperergic Inflamaţie, infiltraţie, fistule	Frecvent negativă Infiltraţie, compresie, rigiditate bronşică posibile	Modificări discrete posibile	Negativă Infiltraţii, stenoze, formaţiuni burjonante	Frecvent pozitivă Modificări inconstante	Nemodificată
Hematologic	Adesea normal (limfopenie?)	Limfocitoză	Celule specifice Modificări în măduvă hematopoietică	Ex. citologic specific	Anemie	Necaracteristic	Compresie pulsatilă
Ex. spută (aspirat bronşic)	Limfocitoză rap Th/Ts	Prezenţa BK	Necaracteristic	Necaracteristic		BK + în silicotuberculoză	Necaracteristic
Angiotensin convertază	Frecvent crescută	Normală sau scăzută	Normală sau scăzută	Normală sau scăzută			Dilataţii normale
Histopatologie	Granulom epitelioid necazeificat	Foliculi tbc cazeificaţi	Celule Reed-Sternberg şi granulom inflamator cu limfocite, histiocite, granulocite epirelioide	Infiltraţie limfocitară sau granulocitară	Scăzută. Structuri neoplastice	Uneori crescută. Reacţie granulomatoasă fibroasă	Normală Angiopneumografie concludentă.

TABELUL IV

Elemente de diagnostic al sarcoidozei în stadiile II și III

Elemente de diferențiere	*Sarcoidoză*	*TBC*	*Alveolită alergică*	*Fibroză difuză idiopatică*	*Pneumoconioze*
Radiologic	Desen reticulo-nodular simetric cu sau fără adenopatie. Uneori infiltrate sau procese de condensare	Aspect de miliară	Desen reticulo-nodular	Desen reticular sau reticulo-nodular	Desen reticulo-nodular
Clinic	Asimptomatic sau dispnee	– Uneori asimptomatic (miliară rece) – context epidemiologic	Zgomotos (dispnee, tuse) expunere	Dispnee de efort	Dispnee
Lavajul bronho-alveolar	– Predominanță de limfocite – Th/Ts	– Predominanță granulocite – Eventual bK+	– Predominanță limfocite – Th/Ts scăzut	Granulocite neutrofile crescute	Granulocite neutrofile
IDR tuberculină	Frecvent negativă	Frecvent pozitivă	Normal	Normal	Normal
ACS	ACS în sânge crescută	Normală sau scăzută	Normală sau scăzută	Normală sau scăzută	Normală sau crescută
Biopsie pulmonară	Granulom epitelioid	Foliculi tuberculoși	Infiltrație limfo-plasmocitară; Exsudat intraalveolar cu neutrofile și eventual eozinofile.	Infiltrarea peretelui alveolar cu limfoplasmocite	Fibroză și acumulare de pulberi
Alte examene	Biopsie pulmonară evocatoare	BK + spută Biopsie pulmonară evocatoare	Teste imunologice pozitive Precipitine prezente	Absența expunerilor Biopsia pulmonară fără elemente caracteristice altor afecțiuni	Expunere profesională

În absenţa unui tratament etiologic, obiectele enunţate pot fi realizate cu ajutorul *medicaţiei imunosupresoare şi antiinflamatoare*, în care *corticoterapia* deţine locul principal.

Întrucât o proporţie însemnată de cazuri evoluează spontan către regresie şi vindecare, este dificil să se stabilească momentul optim pentru începerea sau stoparea tratamentului corticosteroid.

Sarcoidozele vindecate spontan recidivează mai rar, iar corticoterapia odată începută, trebuie continuată pe o perioadă lungă, întrucât întreruperile premature ale tratamentului sunt urmate frecvent de recidive.

În practică, opţiunile privind instituirea tratamentului cortizonic variază de la administrarea nediscriminativă a corticoterapiei, datorită lipsei unor criterii certe de prognozare a evoluţiei, până la expectativă pe o perioadă de 5-6 luni, timp în care se urmăreşte tendinţa evolutivă a afecţiunii. În felul acesta pot fi selecţionate cazurile care necesită instituirea tratamentului, evitându-se administrarea inutilă a corticoizilor la pacienţii care evoluează spontan favorabil.

Indicaţiile corticoterapiei în sarcoidoză trebuie să fie diferenţiate. În afara unor indicaţii absolute se preferă abstenţia terapeutică, cu urmărirea radio-clinică şi funcţională pentru depistarea cazurilor care nu au tendinţă la rezoluţie spontană şi care necesită instituirea tratamentului.

Ca *indicaţii absolute* de corticoterapie sunt considerate cazurile cu determinări oculare, nervoase, miocardice sau cele cu potenţial marcat de activitate. În această categorie intră uveitele, iridociclitele, leptomeningitele, miocarditele cu tulburări de ritm, sarcoidele cutanate, hipercalcemia şi hipercalciuria persistente, splenomegalia cu fenomene de hipersplenism, precum şi sarcoidozele endotoracice cu invazia progresivă a parenchimului pulmonar şi a altor organe.

De asemenea, afectarea parenchimatoasă pulmonară evidenţiată radiologic impune instituirea tratamentului cortizonic. Totuşi, alterările pulmonare funcţionale care atestă, indirect, determinări parenchimatoase, în lipsa modificărilor radiologice, trebuie să constituie un proces de analiză privind utilitatea corticoterapiei.

Pentru sarcoidozele din stadiul III, în care fibroza este deja constituită, tratamentul cortizonic se instituie pentru prevenirea evoluţiei în continuare a fibrozei, existând frecvent elementele active de întreţinere a procesului patologic.

În cadrul *indicaţiilor relative* se înscriu determinările parenchimatoase aparţinând stadiului II, însoţite sau nu de adenopatie bi-hilară, întrucât o bună parte a acestora pot evolua către rezoluţie spontană. Când aceste determinări sunt însoţite de alterări ale parametrilor funcţionali ventilatori instituirea corticoterapiei devine obligatorie. Dacă modificările funcţionale sunt minime şi leziunile sunt limitate, tratamentul poate fi amânat 6-12 luni sau mai mult, existând posibilitatea ca ele să se resoarbă sau să rămână indefinit în acelaşi stadiu.

Abstenția terapeutică este recomandată în special în cazul debutului acut cu sindrom Löfgren, întrucât febra şi artralgiile sunt uşor influenţate de medicaţia antiinflamatorie nesteroidiană, iar resorbţia spontană a adenopatiei este de obicei o regulă.

Doza de corticoizi recomandată este de 30-40 mg/zi, echivalent în prednison, timp de aproximativ 1-2 luni, după care scăderea medicamentului se face treptat, rămânând la o doză de 10-15 mg/zi, care se menţine 6-18 luni. Este bine ca doza să se păstreze până când se constată radiologic o netă diminuare a proceselor patologice. Ulterior, dozele se scad progresiv, astfel încât, după aproximativ 3 luni să se ajungă la doza de întreţinere de 10-15 mg/zi. Această schemă este recomandată în cursul administrării zilnice.

În ultimul timp, în ideea evitării dezvoltării fenomenelor adverse ale corticoterapiei, se preconizează *administrarea intermitentă*, chiar dacă bolnavii cu sarcoidoză fac mai rar, se pare, fenomene adverse secundare corticoterapiei faţă de alte categorii de bolnavi. Administrarea intermitentă la 2 zile presupune şi adaptarea dozelor, propunându-se în acest sens dublarea dozei in zilele de administrare. În practică se administrează iniţial 50-60 mg la 2 zile, şi apoi dozele se scad progresiv până la o doză de menţinere de 20-25 mg în zilele alternative.

În stadiul experimental se găseşte *corticoterapia inhalatorie* cu doze mari - 1 500-2 000 μg/zi; ea reprezintă în sarcoidoză o perspectivă terapeutică interesantă, rezultatele obţinute până în prezent în alveolitele alergice nu sunt însă încurajatoare. Utilizarea corticotrofinelor de tip ACTH sau Synactene, Cortrosyn (tetracosactide sintetice) trebuie rezervată unor situaţii speciale, în care nu pot fi administrate cortizonicele pe cale orală.

Cortizonicele de depozit, ca şi tetracosactidele, prezintă dezavantajul imposibilităţii efectuării unui tratament cu doze cunoscute de corticoizi. În primul caz nu se poate preciza momentul în care depozitul de corticoid se epuizează, iar în al doilea nu se poate stabili capacitatea funcţională a suprarenalei.

Folosirea antimalaricelor (clorochină sau hidroxi-clorochină), a *citostaticelor* (clorambucil, methotrexat) sau a *antiinflamatoarelor nesteroidiene* (oxifenilbutazonă) trebuie de asemenea rezervată situaţiilor speciale, în care corticoterapia nu poate fi administrată sau s-a dovedit ineficientă. S-au încercat în ultimii ani o serie de alţi agenţi terapeutici cu rezultate îndoielnice. Dintre aceştia, utilizarea pentoxifilinei 1 g/zi timp îndelungat, se pare că ar avea efecte favorabile la unii bolnavi neinfluenţaţi de corticoterapie.

Asocierea hidrazidei la corticoterapie, cu scop chimioprofilactic, constituie o măsură terapeutică suplimentară inutilă. Unii o recomandă numai la bolnavii de sarcoidoză care prezintă IDR pozitivă la tuberculină.

Rezultatele tratamentului sunt foarte bune în stadiul I, dar şi în celelalte stadii se pot obţine rezultate favorabile în aproximativ 70-90% din cazuri.

Recidivele sunt rare după un tratament corect, variind între 18% şi 40%.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

CLARKE D. et al. – Pathogenesis of sarcoidosis, *Chest*, 1996, 89, 174.
DANIELE R.B. et al. – Pathogenesis of sarcoidosis, *Sarcoidosis*, 1994, 11, 174.
FANBURG B.L. – Sarcoidosis în „Cecil Textbook of Medicine", Wynegaarden J.B. et al. (Eds), 19-th Edition, Saunders, 1992.
GIRGIS R.E. et al. – Cytokines in the bronchoalveolar lavage fluid of patients with active pulmonary sarcoidosis, *Am.J.Respir.Crit. Care Med.*, 1995, 152, 71.
SHARMA O.P. – Pulmonary sarcoidosis and corticosteroids, *Am.J.Respir.Dis.*, 1993, 147, 1 598.
VERSTRAETEN A. et al. – Predictive value bronchoalveolar lavage in pulmonary sarcoidosis, *Chest*, 1990, 95, 560.
*** – Consensus Conference Sarcoidosis, Sarcoidosis, 1994, 11, 90.

CAPITOLUL XIII

MANIFESTĂRILE PULMONARE ÎN COLAGENOZE ŞI VASCULITE

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ANA-MARIA VLĂDĂREANU

Poliartrita reumatoidă 322
Lupusul eritematos sistemic 325
Scleroza sistemică (sclerodermia) 328
Polimiozita şi dermatomiozita 330
Sindromul Sjögren 331
Vasculite sistemice 333
Bibliografie selectivă 338

Bolile câştigate ale ţesutului conjunctiv, ca şi vasculitele se asociază, relativ frecvent, cu determinări pulmonare sau pleurale. O parte din aceste determinări au numai o expresie histologică sau funcţională, dar o proporţie semnificativă se însoţesc de manifestări clinice variate.

Tipurile de manifestări pleuropulmonare în bolile colagen-vasculare, sunt extrem de diverse; o parte din ele sunt relativ specifice, dar multe sunt nespecifice, rezultând din agresiuni microbiene sau prin factori iatrogeni. Clasificarea acestor determinări este în parte arbitrară şi depinde în mod esenţial de tipul histologic al leziunilor. În tabelul I sunt sintetizate principalele manifestări respiratorii în bolile reumatologice.

TABELUL I

Principalele manifestări respiratorii în boli reumatologice

Poliartrita reumatoidă	Pleurită şi revărsat pleural
	Pneumonită interstiţială şi fibroză
	Pneumonită interstiţială limfocitară
	Bronşiolita obliterantă
	Noduli reumatoizi
	Sindrom Caplan
	Obstrucţie cricoaritenoidă
Lupus eritematos sistemic	Pleurită şi revărsat pleural
	Pneumonită acută lupică
	Pneumonită interstiţială limfocitică
	Hemoragie alveolară pulmonară
	Disfuncţie diafragmatică
	Infecţii respiratorii (recurente)
	Tromboembolism pulmonar
	Sindrom anticorpi antifosfolipid

Scleroza sistemică	Fibroză interstiţială pulmonară Hipertensiune pulmonară Pneumonie de aspiraţie Bronşiolită obliterantă Insuficienţă ventilatorie
Polimiozita/dermatomiozita	Pneumonită interstiţială şi fibroză Hipoventilaţie
Sindrom Sjögren	Pneumonită interstiţială nespecifică Pneumonită interstiţială limfocitică Xerotrahee Limfom Pseudolimfom

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Poliartrita reumatoidă (PR), boală sistemică inflamatorie cronică, produsă foarte probabil prin mecanism imun, are numeroase manifestări extraarticulare, printre care şi pleuropulmonare. Manifestările pleuropulmonare s-ar întâlni la 2% până la 45% din pacienţi, prevalenţa afectărilor depinzând de acurateţea explorărilor radiologice şi de studiul capacităţii de difuziune a CO.

Deşi PR este mai frecventă la femei, complicaţiile respiratorii sunt mai frecvente la bărbaţi. De asemenea, complicaţiile pleuropulmonare apar de obicei în cursul unei PR vechi, active, dar rareori pot preceda manifestările articulare specifice.

Principalele manifestări respiratorii ale PR sunt: 1) plămânul reumatoid (sau alveolita fibrozantă); 2) nodulii reumatoizi; 3) pleurezia; 4) bronşiolita obliterantă. Sunt posibile mult mai rar şi alte afectări respiratorii asociate PR, dar o parte din acestea sunt boli coincidente sau complicaţii infecţioase sau neinfecţioase pulmonare, corelate cu starea generală a bolnavului şi tipul de tratament folosit.

1. **Plămânul reumatoid,** denumit şi pneumonită interstiţială şi fibroză, este în fond o formă de alveolită fibrozantă (AF) asociată PR. Are o incidenţă de aprox. 11,3% în PR, dar aceste date probabil subestimează afectarea pulmonară descoperită la explorările funcţionale speciale. În majoritatea cazurilor fibroza interstiţială difuză (FID) pulmonară şi PR se dezvoltă împreună în câţiva ani, dar boala articulară poate să preceadă manifestările pulmonare cu 3-5 ani. Foarte rar plămânul este afectat primul, cu un interval în câţiva ani până la constituirea manifestărilor articulare. În această situaţie, de obicei se formulează iniţial diagnosticul de FID idiopatică, mai ales că fibroza idiopatică se poate însoţi de prezenţa factorilor reumatoizi (FR) şi factorului antinuclear (FAN).

Tipul şi distribuţia afectării articulare la bolnavii cu sau fără manifestări pulmonare de AF sunt similare. Dintre manifestările extraarticulare ale PR, nodulii subcutanaţi par mai frecvenţi în AF.

Manifestările clinice ale AF din PR sunt similare cu cele întâlnite în formele idiopatice de FID. Bolnavii au dispnee de efort (uneori greu de

semnalat din cauza bolii articulare invalidante), uneori tuse. Examenul fizic este sărac, evidenţiind frecvent hipocratism digital şi crepitaţii pulmonare difuze, predominent bazal. Hipocratismul digital se întâlneşte până la 70% din bolnavi.

Examenul radiologic pulmonar arată modificări similare cu FID idiopatică, dar manifestările clinice pulmonare nu se corelează totdeauna cu aspectele radiologice. Modificările radiologice sunt dependente de tipul şi localizarea modificărilor histologice, care pot varia de la acut-subacut, la modificări fibroase destructive. Aspectele radiologice cele mai întâlnite sunt: densităţi fine reticulare sau infiltrat reticular difuz; micronoduli bilaterali izolaţi sau aspect reticulonodular; fibroză pulmonară „în fagure de miere", cu structura pulmonară înlocuită de microchisturi, cu pereţi fibroşi. Modificările pulmonare pot fi mai bine studiate prin TC, care poate detecta boala interstiţială subclinică până la 50% din bolnavi. Scintigrafia pulmonară cu Galiu 67(Ga-67), izotop captat de celulele inflamatorii pulmonare, poate indica afectarea pulmonară precoce.

Lavajul bronhoalveolar diagnostic arată anomalii similare cu cele întâlnite în FID idiopatică (creşterea neutrofilelor şi a limfocitelor).

Explorarea funcţională respiratorie arată, de asemenea, modificări similare cu cele întâlnite în FID idiopatică. Capacitatea vitală, volumele pulmonare statice, complianţa pulmonară şi factorul de transfer (DLCO) sunt scăzute. În stadii mai avansate PaO_2 poate scădea, dar hiperpneea menţine $PaCO_2$ în limite normale sau chiar scăzute. Modificările funcţionale sunt tipic de tip restrictiv, fără evidenţa obstrucţiei căilor aeriene.

Modificările histologice, asemănătoare cu cele din AF idiopatică, pot fi acute sau cronice. În faza acută se găsesc infiltrate cu limfocite şi plasmocite în spaţiile alveolare şi aspecte tipice de pneumonie interstiţială. În timp, celulele inflamatorii se reduc, apare fibroza interstiţială, care conduce la distrugerea progresivă a pereţilor alveolari şi la constituirea unor leziuni „în fagure". Un grad de vasculită pulmonară şi hipertensiune pulmonară poate însoţi modificările de AF din PR, ambele modificări având o patogenie comună imună. Recent, au fost descrise 5 aspecte histologice în plămânul reumatoid cu leziuni active: noduli reumatoizi, pneumonită interstiţială nespecifică, bronşiolită obliterantă, hiperplazie limfoidă şi infiltrate celulare interstiţiale.

Modificările histologice pulmonare din PR pot fi prezente la bolnavi asimptomatici respiratori şi cu examen radiologic pulmonar aparent normal.

Evoluţia AF este severă, mortalitatea la 5 ani fiind de aprox. 50%. Rata de supravieţuire este similară cu cea din AF idiopatică.

Gravitatea evoluţiei este dependentă de insuficienţa respiratorie, precum şi de infecţiile pulmonare, care se grefează mai frecvent pe fibroza pulmonară, mai ales în condiţiile tratamentului imunosupresiv.

Tratamentul AF din PR impune administrarea de corticosteroizi (prednison 1 mg/kg/zi), pentru o perioadă de 4 săptămâni, apoi reducerea progresivă a dozelor la aprox. 15-20 mg prednison, în administrare la 2 zile. Efi-

cienţa terapiei trebuie apreciată pe criterii clinico-radiologice şi prin explorare funcţională respiratorie; determinările pulmonare se pot stabiliza, dar excepţional pot regresa. În absenţa unui răspuns favorabil se poate încerca un agent alkilant (ciclofosfamidă p.o. 2-3 mg/kg/zi) sau un antimetabolit (azathioprină 2-3 mg/kg/zi), urmărindu-se atât efectele respiratorii, cât şi efectele lor adverse specifice.

2. **Nodulii reumatoizi**. PR se poate însoţi de apariţia unor noduli pulmonari, mici sau multipli, localizaţi în special în lobii superiori, frecvent subpleural. Nodulii pot avea dimensiuni de la câţiva mm diametru, la câţiva cm, şi pot apărea succesiv, cu multiple localizări. De obicei nodulii pulmonari sunt descoperiţi în evoluţia unei PR tipice, dar rareori ei pot preceda – chiar cu câţiva ani – manifestările articulare.

În majoritatea cazurilor, constituirea nodulilor reumatoizi pulmonari este asimptomatică. Rareori, mai ales în raport cu evoluţia lor (escavarea, infecţia, deschiderea în pleură) sau cu prezenţa unor determinări reumatoide pulmonare concomitente (alveolită fibrozantă, pleurezie), bolnavii devin simptomatici. Pot apărea astfel tuse, hemoptizii, dispnee sau chiar pneumotorax. Evoluţia nodulilor spre necrobioză, cu escavare în 2/3 din cazuri şi posibil pneumotorax (din cauza dispoziţiei subpleurale), reprezintă un aspect caracteristic.

Diagnosticul este prezumat în prezenţa PR – de obicei active – şi a unor imagini pulmonare nodulare, unice sau multiple, fără altă etiologie. Când nodulii sunt situaţi subpleural, pot fi vizualizaţi la pleuroscopie. Escavarea unui macronodul şi infestarea cavităţii cu *Aspergillus,* pot conduce la dificultăţi de diagnostic extreme. Biopsia transbronşică într-un nodul neescavat poate furniza un diagnostic histologic aproape sigur. De multe ori, diagnosticul de nodul reumatoid pulmonar se face pe piesa de exereză pulmonară, efectuată pentru o suspiciune de cancer bronhopulmonar.

Aspectul histologic al nodulilor reumatoizi pulmonari este similar cu a celor localizaţi subcutanat. Nodulii cuprind o zonă centrală de necroză, înconjurată de straturi succesive de histiocite, limfocite, plasmocite şi fibroblaste.

Tratamentul nodulilor reumatoizi pulmonari este nespecific. O parte din ei regresează spontan, odată cu tratamentul convenţional al PR. Se poate încerca corticoterapie, pentru o perioadă de 4-6 săptămâni, dar în multe cazuri nodulii rămân staţionari, chiar în absenţa vreunui tratament. În caz de diagnostic nesigur, hemoptizii repetate sau alte complicaţii importante, se va tenta rezecţia chirurgicală, mai ales dacă nodulul este unic sau nodulii sunt distribuiţi într-o regiune limitată.

Pneumoconioza reumatoidă sau sindromul Caplan defineşte prezenţa de noduli reumatoizi în asociaţie cu pneumoconioza. Sindromul a fost descris iniţial în cazul pneumoconiozei la cărbune, dar el se întâlneşte şi în azbestoză, silicoză şi aluminoză.

Nodulii pulmonari în sindromul Caplan au dimensiuni variate, de 1-5 cm diametru, evoluează rapid, adesea spre escavare şi se asociază cu alte leziuni pulmonare.

Histologic, aspectul este identic cu cel întâlnit în nodulii reumatoizi, cu excepţia prezenţei materialului pneumoconiotic în centrul leziunii.

Uneori, nodulii rămân neevolutivi şi se vindecă prin fibroză.

3. **Pleurezia** (vezi cap. „Pleurezii netuberculoase”) din PR reprezintă determinarea pleuropulmonară cea mai frecventă a bolii, după alveolita fibrozantă.

4. **Bronhobronşiolita obliterantă.** Este o formă de boală obstructivă pulmonară, întâlnită în unele boli de colagen, inclusiv în PR. Disfuncţia obstructivă pulmonară este secundară unei bronşiolite reumatoide sau unei bronşiolite foliculare. Bronşiolita şi disfuncţia obstructivă s-au găsi la aproape 25% din bolnavi. În producerea sa au fost implicaţi, pe lângă PR, fumatul şi o predispoziţie genetică (fenotip non PiM pentru α_1-antitripsină).

Tabloul clinic este al unei boli respiratorii, cu debut aparent acut, manifestată prin dispnee progresiv, de origine obstructivă. De obicei bolanvii sunt nefumători, nu au noxe respiratorii în antecedente şi nu au elemente clinice şi radiologice pentru a fi etichetaţi bronşitici cronici sau astmatici. Examenul clinic este practic normal, în afara dispneei, iar examenul radiologic este de asemenea normal, cu excepţia unei uşoare hiperinflaţii pulmonare. Explorarea funcţională respiratorie arată o obstrucţie severă şi ireversibilă a căilor respiratorii mici. De obicei, disfuncţia respiratorie se deteriorează rapid (în câţiva ani), dar la puţini bolnavi afecţiunea se stabilizează pentru mai mulţi ani.

Modificările histologice pulmonare sunt neobişnuite, evidenţiind o inflamaţie cronică a căilor respiratorii mici cu tendinţă obliterativă, fără hipertrofie glandulară, emfizem distructiv sau fibroza pereţilor alveolari.

Bronhobronşiolita obliterantă nu are un *tratament* specific în afara celui simptomatic. Nu există date asupra eficienţei corticoterapiei.

Artrita reumatoidă se poate asocia, foarte rar, şi cu alte aspecte patologice respiratorii. Astfel, o *vasculită pulmonară* cu hipertensiune pulmonară, fără alveolită fibrozantă, a fost semnalată histologic. *Laringita reumatoidă,* cu afectarea articulaţiei cricoaritenoidiene, poate produce dispnee, stridor, răguşeală, iar laringoscopic edem şi reducerea motilităţii corzilor şi aritenoizilor. Bronşita cronică şi mai ales *bronşiectaziile* ar fi de asemenea mai frecvente în PR.

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Lupusul eritematos sistemic (LES), boală inflamatorie mediată imunologic, afectează multiple organe, inclusiv plămânul şi pleura. Complicaţiile pleuropulmonare se întâlnesc la 50% până la 60% din pacienţii cu LES, procentul cel mai mare din toate bolile reumatice.

Manifestările pulmonare ale LES apar, de obicei, în evoluţia unui lupus cunoscut şi confirmat; adesea însă, afectarea pleurală lupică este manifestarea revelatoare a LES, conducând la explorări şi la precizarea unui diagnostic neanticipat.

Principalele manifestări pleuropulmonare ale LES sunt: pleurita cu sau fără revărsat pleural, pneumonita interstiţială, disfuncţia diafragmatică. Unele leziuni pulmonare întâlnite în LES nu sunt produse de LES; ele sunt afecţiuni pulmonare infecţioase sau neinfecţioase, care apare la un pacient cu lupus, secundare altor procese patologice, mai ales în contextul unui tratament cronic cu corticosteroizi sau imunosupresoare.

1. **Pleurezia** este cea mai importantă şi cea mai frecventă determinare pleuropulmonară în LES. Ea este de obicei cu lichid serocitrin sau serohemoragic, în cantitate mică sau medie; citologia este limfocitară – mezotelială în cazul evoluţiei prelungite a exsudatului. Diagnosticul este precizat, în afara criteriilor clasice de LES (criterii ARA), de prezenţa în lichidul pleural de anticorpi antinucleari şi celule LE, precum şi de nivele scăzute de complement (vezi cap. „Pleurezii netuberculoase").

2. **Pneumonita acută lupică** este de descriere mai recentă. Ea s-ar întâlni la 3-4% din pacienţi, mai ales în perioada imediat postpartum. Tabloul clinic este al unei boli pulmonare acute, cu debut acut, dispnee, febră, tuse şi eventual spută hemoptoică. Datele fizice sunt minime pentru o boală pulmonară acută, care uneori poate evolua sever cu cianoza. Examenul radiologic toracic poate revela modificări infiltrative, localizate sau difuze, unilateral sau bilateral, predominând în câmpurile pulmonare inferioare, însoţite sau nu de un mic revărsat pleural. Explorările biologice arată modificări inflamatorii acute cu leucocitoză uşoară sau moderată, VSH crescut. Culturile din spută pentru germeni sunt negative, ca şi cele din lichidul de lavaj bronhoalveolar, excluzând astfel un proces infecţios. Diagnosticul de pneumonită acută lupică este astfel unul de excludere, deşi afecţiunea mimează o infecţie acută pulmonară.

Modificările morfologice din pneumonita lupică sunt nespecifice şi constau din infiltrate interstiţiale, edem şi trombi arteriolari. Ele sunt produse de depunerea de complexe imune în pereţii vaselor pulmonare şi în pereţii alveolari, cu sau fără vasculită asociată.

3. **Hemoragia alveolară pulmonară** este o complicaţie rară şi severă, relativ recent descrisă; reprezintă o cauză comună de mortalitate în LES.

Hemoragia pulmonară este mai frecventă în LES activ; prezenţa uremiei, a unei diateze hemoragice, infecţiei sau toxicităţii oxigenului, creşte riscul apariţiei sale.

Manifestările sale pot fi subclinice sau relativ severe. Debutul afecţiunii poate fi brusc cu hemoptizii (semnificative la 8-15% din pacienţi), dispnee progresivă până la detresă respiratorie. Tabloul clinic se aseamănă frecvent cu al unei pneumonite acute lupice sau unei infecţii pulmonare severe. Examenul radiologic arată infiltrate alveolare difuze, situate bazal bilateral.

Importanţa şi repetiţia hemoptiziilor obligă la examen bronhoscopic, care vizualizează o sângerare difuză din bronşiile segmentare. În lichidul de lavaj bronhoalveolar, care arată hematii şi puţine polinucleare, se pot găsi un număr mare de macrofage încărcate cu hemosiderină.

Evoluţia acestei determinări pulmonare lupice, poate fi severă (până la 50% din cazuri), mulţi pacienţi decedând în primele zile de la începutul hemoptiziilor. În formele subclinice, cronice, hemoragia alveolară pulmonară poate realiza un tablou clinic şi morfologic de hemosideroză pulmonară.

Procesul patologic în hemoragia alveolară pulmonară este produs de depunerea complexelor imune în plămâni, activarea complementului şi leucocitelor, şi alterarea integrităţii membranei bazale alveolocapilare, cu hemoragie interstiţială şi alveolară consecutivă.

4. **Pneumonita interstiţială,** cu evoluţie spre fibroză interstiţială extensivă (alveolita fibrozantă), se întâlneşte rar la bolnavii cu LES, spre deosebire de PR. Prevalenţa sa ar fi de 3%, dar după unele date radiologice ar fi mai mare.

Tabloul clinic este puţin specific. Pacienţii dezvoltă progresiv tuse productivă, dispnee la efort şi eventual durere pleurală. Aspectele clinice şi radiologice sunt similare cu cele întâlnite în PR şi scleroza sistemică. Explorarea funcţională arată tipic modificări de tip restrictiv şi scăderea capacităţii de difuziune pentru CO.

5. **Disfuncţia diafragmatică** se manifestă prin denivelarea diafragmului, reducerea mobilităţii sale şi eventual opacităţi lineare bazale, cu aspect de atelectazie lamelară. Aceste modificări radiologice sunt, de obicei, o descoperire întâmplătoare, la persoane cu LES activ; uneori ele se însoţesc de dispnee minimă, tuse şi/sau revărsat pleural. Disfuncţia şi slăbiciunea diafragmatică nu au o explicaţie clară; se pot lua în discuţie pleurezia diafragmatică, atelectazia bazală şi miopatia steroidă. La explorarea funcţională respiratorie, se găseşte o disfuncţie ventilatorie restrictivă (mică) şi o curbă flux-volum tipică de disfuncţie a muşchilor respiratori.

6. **Alte manifestări pleuropulmonare** în LES sunt foarte rare. Pacienţii cu LES au adesea un sindrom antifosfolipidic. Acesta poate fi responsabil de fenomene trombotice venoase şi tromboembolism pulmonar. Un sindrom de hipertensiune pulmonară – cu semnificaţie clinică mică – a fost descris până la 15% dintre bolnavii cu LES. Clinic, hipertensiunea pulmonară în LES de aseamănă cu hipertensiunea pulmonară primitivă. Asociaţia cu sindrom Raynaud este frecventă. Mecanismele hipertensiunii pulmonare în LES pot fi multiple: TEP recurent şi sindrom de anticorpi antifosfolipid; hipoxie cronică prin fibroza interstiţială sau sindrom de hemoragie alveolară cronică. Vasculita pulmonară lupică este extrem de rară.

În LES indus de medicamente, pot apărea manifestări pleurale şi/sau pulmonare asemănătoare cu cele din forma clasică de LES. Pleurezia este mai frecventă la unele medicamente, ca hidralazina şi procainamida. Suprimarea medicamentelor incriminate conduce la rezoluţia rapidă a simptomelor şi semnelor pleuropulmonare.

Tratamentul afectărilor pulmonare în LES se face cu corticosteroizi, în schemele uzuale. Regresia modificărilor clinice şi radiologice se realizează relativ rapid, cu excepţia aspectelor de alveolită fibrozantă. Când corticosteroizii sunt ineficace, se va aplica o medicaţie alternativă cu ciclofosfamidă

(100-200 mg/zi) sau azathioprină (aprox. 150 mg/zi) sau/şi plasmafereză, care se pot dovedi eficace. Revărsatele pleurale lupice nu reprezintă o indicaţie de corticoterapie, cu excepţia situaţiilor în care boala lupică activă, prin alte determinări, impune această terapie.

SCLEROZA SISTEMICĂ (SCLERODERMIA)

Scleroza sistemică sau sclerodermia sistemică este o afecţiune generalizată a ţesutului conjunctiv, caracterizată prin fibroză şi modificări degenerative la nivelul pielii şi articulaţiilor, precum şi la unele organe interne, în special la tractul gastrointestinal, plămân şi inimă. Sclerodermia cutanată poate fi localizată, cu leziuni distribuite în plăci (morphea) sau în benzi lineare (forma lineară). Modificările morfopatologice majore includ modificări vasculare, disfuncţie imună, creşterea sintezei de colagen şi depunerea sa excesivă în piele şi în organele interne.

În sclerodermia sistemică, dar şi în unele forme de sclerodermie cutanată limitată, afectarea pulmonară clinico-radiologică sau histologică se întâlneşte la peste 50% din bolnavi, dependent şi de criteriile de diagnostic folosite. Modificările pulmonare urmează, mai totdeauna, pe cele cutanate, dar excepţional le pot preceda. De obicei afectarea pulmonară se asociază şi cu alte determinări viscerale ale sclerodermiei (esofag, intestin, cord). Rar, determinarea pulmonară se întâlneşte în cazurile în care singura manifestare a sclerodermiei este acroscleroza şi sindromul Raynaud.

Factorii de risc pentru dezvoltarea unei boli pulmonare restrictive severe în scleroza sistemică includ sexul masculin, debutul precoce al sclerodermiei şi afectarea cardiacă secundară sclerozei sistemice. Anticorpii antihistonă în ser par a fi un indicator pentru o boală pulmonară mai severă.

Determinările intratoracice principale ale sclerozei sistemice sunt fibroza interstiţială pulmonară şi hipertensiunea pulmonară; mai rar se pot întâlni: calcificări pulmonare difuze, pneumonie de aspiraţie, insuficienţă ventilatorie prin restricţia peretelui toracic şi cancer pulmonar pe cicatrice.

Fibroza interstiţială pulmonară este cea mai frecventă complicaţie pulmonară a sclerozei sistemice; este o afecţiune cu evoluţie progresivă întâlnită până la 2/3 din bolnavi.

Modificările histologice sunt similare cu cele semnalate în FID idiopatică. În stadiu precoce se găsesc modificări inflamatorii de alveolită, cu edem alveolar şi infiltrat limfocitic şi monocitic. Celulele mononucleare prezente ar stimula fibroblaştii pulmonari. Tardiv se constituie o fibroză severă cu „plămân în fagure" şi formare de chisturi, ca în FID idiopatică.

Manifestările clinice ale afectării pulmonare sunt dispneea şi adesea sputa mucoasă. Iniţial dispneea este de efort, dar în câteva luni poate deveni de repaus sau severă, însoţindu-se şi de cianoză. În cazul suprainfecţiei pulmonare, sputa capătă aspect mucopurulent. Examenul clinic pulmonar este sărac, cu crepitaţii bazale bilaterale sau frecături pleurale fine, asemănător cu ceea

ce se întâlneşte în alte cazuri de alveolită fibrozantă. Uneori examenul pulmonar este normal şi dispneea trebuie atribuită modificărilor sclerodermice extensive de la nivelul cutiei toracice.

Examenul radiologic pulmonar obiectivează determinarea pulmonară a sclerozei sistemice. Uneori pot fi identificate modificări radiologice de fibroză interstiţială fără vreo manifestare clinică. Aspectele radiologice iniţiale sunt densităţi lineare, reticulare sau reticulonodulare, situate predominent în câmpurile pulmonare inferioare. Ulterior apar aspecte de fibroză regională, cu aspect de „plămân în fagure". Leziunile microchistice pot fi situate periferic şi subpleural, determinând pneumotorax. Afectarea pleurală (aderenţe, revărsat minim) este posibilă, dar foarte rară. Uneori se pot întâlni şi limfadenopatii mediastinale.

În stadiile avansate ale leziunilor pulmonare, fibroza pulmonară poate fi extensivă, greu de diferenţiat de fibrozele de altă cauză, iar cordul drept mărit şi dilatat, datorită hipertensiunii pulmonare.

Explorarea funcţională respiratorie decelează anomalii la mai mult de 2/3 din bolnavi, indiferent de tipul sclerodermiei. De regulă se evidenţiază o disfuncţie ventilatorie restrictivă, cu reducerea CV şi a complianţei. Capacitatea de difuziune a CO este redusă, nu numai la bolnavii cu disfuncţie restrictivă, dar uneori şi la cei fără probe radiologice sau ventilatorii de fibroză pulmonară. Scăderea capacităţii de difuziune a CO, nu numai că este un semne precoce de afectare pulmonară, dar este şi un important predictor de mortalitate. În cazurile mai severe, PaO_2 poate fi scăzut, cel puţin la efort, cu valori normale sau scăzute de $PaCO_2$.

Lavajul bronhoalveolar aduce argumente de diagnostic ale afectării pulmonare, chiar la pacienţii asimptomatici. Iniţial se constată o creştere a permeabilităţii capilare şi o alveolită neutrofilică şi limfocitică. Alveolita cu neutrofile se asociază în general cu o boală extensivă pulmonară. Afectarea pulmonară este mai severă în forma CREST (calcinoză, fenomen Raynaud, afectarea esofagului, sclerodactilie, teleangiectazii) a sclerozei sistemice.

Hipertensiunea pulmonară este complicaţie severă a sclerozei sistemice, întâlnindu-se până la 60% din bolnavi. Ea este în acelaşi timp o cauză importantă de morbiditate şi mortalitate în scleroza sistemică.

Hipertensiunea pulmonară rezultă din afectarea difuză a arteriolelor pulmonare, cu hipertrofia medie, secundară disfuncţiei şi leziunilor endoteliale. Hipoxia cronică indusă de fibroza pulmonară contribuie suplimentar la dezvoltarea hipertensiunii pulmonare. În varianta CREST a sclerozei sistemice, hipertensiunea pulmonară apare cu o mai mare frecvenţă.

Secundar hipertensiunii pulmonare, bolnavii pot dezvolta cord pulmonar cronic, adesea cu evoluţie extrem de severă.

Alte complicaţii. În scleroza sistemică cu afectare esofagiană (prezentă până la 90% din cazuri) şi disfuncţia motorie a esofagului distal, poate apărea pneumonie de aspiraţie (chimică sau infecţioasă). În sindromul CREST se pot întâlni calcificări pulmonare difuze, fără semnificaţie clinică deosebită.

Riscul de cancer pulmonar (cancer pe cicatrice) ar fi de asemenea mai mare în scleroza sistemică însoţită de fibroză pulmonară.

Tratamentul cu corticosteroizi nu are efect pe evoluţia şi prognosticul sclerozei sistemice. Unele studii arată că fibroza interstiţială, cu alveolită activă – determinată prin lavaj bronhoalveolar, ar răspunde favorabil la tratamentul cu agenţi imunosupresori. În formele avansate, severe, cu hipotoxemie sau cord pulmonar, tratamentul se adresează acestor condiţii.

POLIMIOZITA ŞI DERMATOMIOZITA

Polimiozita şi dermatomiozita sunt afecţiuni cronice, inflamatorii ale muşchilor, de cauză necunoscută. Miozita este considerată ca o miopatie inflamatorie autoimună. Când rashul este prezent, boala este definită ca dermatomiozită. Manifestările principale ale polimiozitei sunt slăbiciunea şi durerea în musculatura proximală a membrelor, creşterea enzimelor serice musculare (în special CPK), modificări histologice şi electromiografice specifice. Adesea un sindrom polimiozitic este prezent în alte colagenoze (LS, scleroza sistemică, PR etc.) sau este expresia unui neoplasm ocult (în special pulmonar).

Manifestările pulmonare. Manifestările pulmonare întâlnite în polimiozită sunt în principal pneumonita interstiţială şi fibroza, sindromul de hipoventilaţie şi pneumonia de aspiraţie. Pneumonita interstiţială, similară cu cea întâlnită în scleroza sistemică, a fost semnalată la 5-10% din bolnavii cu polimiozită. Hipoventilaţia şi insuficienţa respiratorie sunt produse de slăbiciunea muşchilor respiratori prin miopatie.

Tulburările respiratorii şi afectarea musculară se dezvoltă de obicei concomitent, dar adesea manifestările respiratorii preced apariţia miopatiei. Bolnavii pot să aibă asociat rash caracteristic, disfagie, tulburări cardiace (disritmii sau disfuncţie ventriculară), afectare renală.

Tabloul clinic al afectării pulmonare este cel semnalat în scleroza sistemică. Bolnavii dezvoltă dispnee progresivă, tuse neproductivă şi probe funcţionale respiratorii caracteristice pentru disfuncţie restrictivă, cu reducerea CV, CPT, capacităţii de difuziune a gazelor. Radiografia toracică confirmă aspecte de fibroză pulmonară bilaterală, predominent bazală, cu aspecte de „plămân în fagure". Modificările radiologice pulmonare se pot asocia cu dilatarea cordului drept şi a arterelor pulmonare în hil, rezultat al hipertensiunii pulmonare.

Modificările histologice pulmonare sunt similare cu cele întâlnite în alte tipuri de alveolite fibrozante. De obicei se evidenţiază fibroza septurilor alveolare, infiltrat interstiţial cu celule mononucleare, hiperplazia celulelor alveolare de tip I, creşterea numărului macrofagelor alveolare şi variabil, modificări vasculare arteriale şi arteriolare (îngroşarea intimei şi a mediei).

Hipersensibilizarea la autoanticorpi este considerată responsabilă pentru boala pulmonară. Deşi nu toţi pacienţii cu polimiozită/dermatomiozită au în ser anticorpi anti-Jo-1, mai mult de 50% din pacienţii cu anticorpi anti Jo-1 au boală interstiţială pulmonară.

Tratamentul cu corticosteroizi, de preferat în doze mari (prednison 1-2 mg/kg/zi), poate fi urmat de ameliorarea dispneei, a modificărilor radiologice şi a anomaliilor funcţionale respiratorii, în special în boala cu alură acută şi aspecte histologice pulmonare inflamatorii. Fibroza pulmonară precizată histologic sau radiologic este un semn de prognostic prost, cu probabilitate de evoluţie spre insuficienţă pulmonară fatală.

În caz de eşec al corticoterapiei – ceea ce este relativ frecvent – se poate încerca, cu rezultate variabile, metotrexat, ciclofosfamidă în „pulsterapie", azathioprină şi timectomie.

SINDROMUL SJÖGREN

Sindromul Sjögren este o exocrinopatie inflamatorie autoimună cronică care afectează glandele salivare şi lacrimale şi produce xerostomie şi cheratoconjunctivită (sindrom Sicca). Insuficienţa glandulară este secundară infiltraţiei cu celule limfoide şi plasmocite. Există un *sindrom Sjögren primar,* în care afecţiunea nu este asociată cu vreo boală de ţesut conjunctiv şi *sindrom Sjögren secundar,* când afecţiunea se asociază cu PR, LES, scleroză sistemică, ciroză biliară, crioglobulinemie, tiroidită.

Aproximativ 50% din pacienţii cu sindrom Sjögren secundar au PR.

Sindromul Sjögren trebuie considerat o tulburare limfoproliferativă; incidenţa limfoamelor este 44 ori mai mare în această situaţie. În plus, la 1/4 din pacienţi se găsesc infiltrate limfoide în glandele exocrine, sistemul reticuloendotelial, rinichi, muşchi şi alte organe. Când se produc tumori limfoide care nu îndeplinesc criteriile histologice de malignitate, ele sunt denumite pseudolimfoame, deşi multe din acestea, la stadii imunologice, se dovedesc a fi limfoame cu grad scăzut de malignitate (*low-grade lymphoma*).

Complicaţiile pulmonare în sindromul Sjögren – primar şi secundar – se întâlnesc la 1,5% până la 75% din pacienţi. Cele mai importante manifestări sunt: pneumonita interstiţială nespecifică, pneumonita interstiţială limfocitică, xerotraheea, pseudolimfomul şi limfomul pulmonar.

Pneumonita interstiţială nespecifică, difuză, se dezvoltă la 15% până la 38% din pacienţii cu sindrom Sjögren. Ea poate fi asimptomatică sau să aibă numai un tablou radiologic nespecific. Lavajul bronhoalveolar identifică un procent crescut de limfocite şi neutrofile, sugerând prezenţa alveolitei. Biopsia pulmonară, rareori efectuată, arată bronşiolită foliculară, pneumonită interstiţială limfoidă şi fibroză pulmonară cu „plămân în fagure".

Pneumonita interstiţială limfocitică se caracterizează prin infiltrate pulmonare, constând din limfocite mici, plasmocite şi limfocite transformate. Pacienţii sunt adesea asimptomatici din punct de vedere respirator, şi au la examenul radiologic un proces interstiţial difuz, predominant bazal.

Unii pacienţi cu pneumonită interstiţială limfocitică, dezvoltă în evoluţie un limfom diseminat, astfel încât leziunea ar trebui considerată ca un precursor spre limfom.

O **boală de căi aeriene** se poate întâlni de asemenea în sindromul Sjögren. Xerotrahea se referă la uscăciunea căilor aeriene superioare; ea se poate însoţi de tuse, dar nu de modificări radiologice sau ale testelor funcţionale pulmonare.

Tulburări obstructive pulmonare se pot găsi până la 35% din pacienţii cu sindrom Sjögren primar şi secundar. Pacienţii care au atât PR cât şi sindrom Sjögren dezvoltă mai frecvent un sindrom obstructiv pulmonar. O bronşită limfocitică este în mare parte responsabilă de boala obstructivă pulmonară. Invazia mucoasei bronşice cu limfocite poate reprezenta un limfom cu grad redus de malignitate.

Pseudolimfoamele sunt infiltrate limfoide localizate, de diferite mărimi, care se dezvoltă numai în sindromul Sjögren secundar. Histologic, pseudolimfoamele sunt heterogene şi sunt formate din limfocite mari şi mici, plasmocite şi celule reticulare. Leziunile par a reprezenta un segment central al spectrului, între un proces limfocitic benign şi un limfom malign. Diferenţierea pseudolimfoamelor de limfoame este extrem de dificilă şi presupune studii amănunţite de imunohistochimie.

Pseudolimfoamele pot avea diverse localizări extraglandulare, dar cele pulmonare se prezintă ca leziuni nodulare sau mase, bine delimitate, solitare, cu dimensiuni între 2,5 cm la 6 cm. Aceste leziuni sunt de regulă indolente, asimptomatice şi astfel descoperite la examenul radiologic pulmonar. Evoluţia lor este rareori regresivă spontan sau sub corticoterapie, majoritatea progresând spre limfom malign.

Limfomul pulmonar reprezintă cea mai gravă manifestare pulmonară asociată sindromului Sjögren. Unii bolnavi cu sindrom Sjögren dezvoltă în evoluţie limfom nonhodgkinian sau macroglobulinemie Waldenström. Apariţia limfoamelor este de 44 ori mai frecventă decât în populaţia generală. Pacienţii cu mărirea de volum a parotidelor, splenomegalie şi limfoadenopatie au risc mare de a dezvolta limfoame.

Afectarea pulmonară prin limfom de produce mai frecvent în cazul limfomului sistemic complicând un sindrom Sjögren. Incidenţa sa ar fi de aprox. 10% şi durata medie între apariţia sindromului şi limfom de aproximativ 6 ani. Studiul histologic a relevat limfoame cu grad de malignitate variată şi cu origine în celule B, în cazul puţinelor serii studiate.

Ar exista o legătură evidentă între pneumonita insterstiţială limfocitică şi limfomul asociat sindromului Sjögren şi s-a sugerat că acest tip de pneumonie este în fapt un limfom cu grad scăzut de malignitate. În cazul în care ex. radiologic pulmonar arată prezenţa de leziuni nodulare multiple, limfadenopatii hilare sau mase, atunci diagnosticul trebuie considerat de limfom.

Determinările pulmonare în sindromul Sjögren pot fi, foarte rar şi de alte tipuri: bronşiolită obliterantă, atelectazii discoide, revărsat pleural, miopatie diafragmatică.

Tratamentul determinărilor pulmonare în sindromul Sjögren variază între medicaţie simptomatică şi terapie imunosupresivă. Multe din afectările pulmo-

nare sunt simptomatice şi necesită numai supraveghere periodică, dar în cazul unui diagnostic ferm se pot folosi corticosteroizi şi/sau ciclofosfamidă sau azatioprina. Leziunile infiltrative pulmonare regresează relativ rapid sub acest tratament, ca şi infiltraţiile extraglandulare; de asemenea secreţia salivară poate fi restabilită.

Tratamentul limfoamelor în sindromul Sjögren depinde de gradul histologic al tumorii; când gradul de malignitate este mic (*low-grade lymphoma*) nu este necesară chimioterapie, ci numai supravegherea strictă, spre a surprinde evoluţia spre malignitate.

VASCULITELE SISTEMICE

Vasculitele sistemice sunt un grup heterogen de afecţiuni de cauză imună, caracterizate prin procese inflamatorii ale vaselor sanguine, de calibru mediu sau mic. Modificările vasculare se asociază cu infiltrate cu neutrofile, uneori cu necroză fibrinoidă sau formarea de granuloame în peretele vascular şi perivascular, şi cu modificări ischemice în ţesuturile perfuzate de vasele afectate. Unele vasculite necrotizante se asociază cu infecţii cu virusul hepatitei B şi C sau parvovirus B19. Difuziunea leziunilor vasculitice în diverse aparate şi organe explică manifestările clinice generale şi foarte frecvent cutanate, renale, digestive, cardiace, nervoase etc., prezente în majoritatea sindroamelor vasculitice.

În afara *vasculitelor primare* (primitive), de cauză necunoscută sau imprecisă, există un grup larg de *vasculite secundare* care se produc în asociere cu colagenoze, neoplazii, tulburări imunitare, micoze. Acestea din urmă se pot confunda cu vasculitele primitive.

Determinările pulmonare se întâlnesc frecvent în vasculitele primitive necrotizante şi în granulomatoza Wegener, dar sunt de regulă absente în celelalte tipuri de vasculite: de hipersensibilizare, arterita cu celule gigante sau alte sindroame vasculitice. Afectarea pulmonară vasculitică însoţeşte de obicei alte manifestări generale sau alte determinări viscerale vasculitice, dar ea poate fi uneori aparent izolată, creând dificultăţi reale de diagnostic şi interpretare.

Poliarterita nodoasă (PAN). Poliarterita nodoasă (PAN) sau poliarterita macroscopică este prototipul vasculitelor necrotizate. Ea se caracterizează prin afectarea arterelor musculare mici şi medii, cu infiltrat inflamator şi necroza fibrinoidă a mediei, adventiţiei şi intimei. Distrugerea arhitecturii normale a peretelui vascular duce la tromboze sau dilataţii anevrismale, cu ischemie sau infarcte consecutive. Leziunile vasculare sunt segmentare şi focale şi sunt dispuse predominent la nivel cutanat, renal, în vasele viscerelor abdominale, în coronare, în diverse aparate şi organe; difuziunea leziunilor explică polimorfismul manifestărilor clinice şi dificultăţile diagnostice.

Afectarea pulmonară în PAN este extrem de rară, sub 2% din cazuri. Majoritatea cazurilor publicate de PAN cu determinări pulmonare reprezintă – foarte probabil – fie sindrom Churg-Strauss, fie poliangeita microscopică.

Evoluţia rarelor leziuni pulmonare în PAN este rapid regresivă sub tratamentul specific bolii (corticosteroizi, ciclofosfamidă), spre deosebire de determinările renale, nervoase şi cardiace.

Poliangeita microscopică este o formă de vasculită sistemică distinctă de clasica PAN, care tipic afectează arterele de calibru mediu. În poliangeita microscopică leziunile sunt la nivelul vaselor mici (arteriole, venule, capilare) iar manifestările principale sunt glomerulonefrita rapid progresivă şi capilarita pulmonară (hemoragie alveolară). Anticorpi circulanţi faţă de componentele citoplasmatice ale neutrofilelor şi monocitelor (ANCA) se detectează la peste 75% din pacienţii cu poliangeita microscopică şi majoritatea anticorpilor ANCA sunt de tip p-ANCA-mpo, în timp ce ei sunt prezenţi la mai puţin de 20% din pacienţii cu PAN.

Manifestările clinice principale ale poliangeitei microscopice sunt hemoragia alveolară şi glomerulonefrita rapid progresivă, aspecte rar întâlnite în PAN. Afectarea pulmonară este frecventă: 30% până la 50% din pacienţi au hemoragii alveolare (cu infiltrate pulmonare consecutive), care pot fi manifestarea dominantă a bolii. Manifestările clinice pot fi severe şi potenţial letale.

Diagnosticul poliangeitei microscopice cu afectarea pulmonară este extrem de dificil şi se bazează pe elemente de capilarită pulmonară (infiltrate pulmonare neinfecţioase cu hemoptizii), prezenţa glomerulonefritei rapid progresive şi existenţa ANCA circulanţi; astfel de aspecte se pot întâlni însă şi în granulomatoza Wegener şi sindromul Churg-Strauss, care trebuie astfel excluse.

În *tratamentul* poliangeitei microscopice se pot folosi diverse regimuri care au la bază prednison, azathioprina, ciclofosfamida şi plasmafereza (pentru cazurile fulminante sau refractare). Majoritatea autorilor folosesc ciclofosfamidă p.o. (2 mg/kg/zi) şi corticosteroizi (1 mg/kg/zi), cu reducere gradată, regim similar cu cel din granulomatoza Wegener. Se obţin răspunsuri favorabile la peste 80% din cazuri, cu supravieţuiri la 10 ani, de peste 70%. Tratamentul trebuie continuat minim 1 an, după remisia completă, clinică şi de laborator.

Angeita alergică şi granulomatoasă (Churg-Strauss). Este ca şi PAN o angeită necrotizantă a arterelor mici şi medii, dar se deosebeşte de clasica panarterită prin unele aspecte histologice şi prin determinările pulmonare caracteristice.

Leziunile histologice specifice sunt infiltratul eozinofilic care se dezvoltă în peretele vascular şi în ţesuturile perivasculare, precum şi reacţia granulomatoasă dispusă în jurul micilor artere şi vene. Granuloamele conţin un centru eozinofilic, înconjurat de macrofage, celule gigante şi celule epitelioide. Leziunile histologice sunt dispuse predominent la nivelul vaselor pulmonare, cutanate şi epicardice, în arterele musculare medii sau mici, arteriole, venule şi vene.

În tabloul clinic *manifestările respiratorii sunt pe primul plan.* Apariţia unui *astm sever, febril,* refractar la terapia uzuală, însoţit de hipereozinofilie (frecvent peste 1000 eozinofile/mm^3) poate fi prima manifestare a bolii. Ade-

sea astmul este precedat de rinită alergică, polipoză nazală (până la 2/3 din cazuri) pentru o perioadă de câțiva ani. A doua fază a bolii se caracterizează prin manifestări sistemice (febră, pierdere ponderală, leziuni cutanate vasculitice, polinevrită), recurența astmului, hipereozinofilie și *modificări radiologice* pulmonare. Acestea pot fi de *tip infiltrativ Löffler*, sau *infiltrate nodulare bilaterale masive* fără excavare sau chiar *fibroză interstițială bazală nespecifică.*

Într-o fază tardivă, angeita alergică granulomatoasă se prezintă ca o vasculită sistemică, în parte asemănătoare cu PAN. Aspectele care o diferențiază de PAN clasică includ: 1) istoric de astm bronșic și hipereozinofilie; 2) leziunile cutanate foarte frecvente, în special de tip purpuric sau nodular; 3) absența determinărilor renale și gastrointestinale; 4) relativa frecvență a afectării miocardice, pericardice sau endocardice (prin vasculită coronară și prin efectul tisular agresiv al proteinelor specifice derivate din eozinofilele activate). Datele de laborator pot fi de asemenea sugestive: HBsAg este aproape totdeauna negativ, eozinofilia sanguină mult crescută, adesea IgE au nivele mari. La majoritatea pacienților se găsesc anticorpi circulanți anticitoplasmă neutrofilică de tip pANCA și cANCA.

Determinările pulmonare în angeita alergică și granulomatoasă trebuie deosebite de granulomatoza Wegener, aspergiloza bronhopulmonară și pneumonita eozinofilică.

Evoluția astmului și a manifestărilor respiratorii din angeita Churg-Strauss sunt favorabile sub corticoterapie, cu remisiune la peste 80% din pacienți; boala recidivează după întreruperea corticoterapiei. Pentru cazurile moderate prednisonul reprezintă prima linie de tratament (1 mg/kg/zi pentru 4 săpt., apoi reducere gradată). În situațiile cu prognostic nefavorabil (de ex. proteinurie > 1 g/zi, cardiomiopatie, insuficiență renală, afectare neurologică – centrală sau periferică) se va adăuga la corticoterapie și ciclofosfamidă oral (2 mg/kg/zi). Se pot aplica, în raport cu severitatea bolii: corticosteroizi plus „plus" ciclofosfamidă sau corticosteroizi plus plasmafereză. Din cauza corticoterapiei prelungite, bolnavii pot face complicații severe (diabet cortizonic, necroză de cap femural etc.). Decesul se produce adesea prin insuficiență cardiacă și mai rar prin insuficiență respiratorie sau stare de rău astmatic.

Granulomatoza Wegener. Granulomatoza Wegener este cea mai frecventă vasculită pulmonară; ea asociază leziuni necrotizate ale vaselor mici (arteriole, venule, capilare) și leziuni inflamatorii de tip granulomatos în grosimea peretelui vascular și extravascular. Cea mai mare incidență a leziunilor se găsește la nivelul căilor respiratorii superioare (nazofaringe, sinusuri, ureche, trahee), în căile respiratorii inferioare (bronhii și plămân) și rinichi.

Tabloul clinic al granulomatozei Wegener este foarte variat; una sau mai multe din manifestările clasice pot lipsi în faza de început a bolii și să evolueze după luni sau ani de la prezentarea inițială.

Afectarea căilor respiratorii superioare se întâlnește la peste 90% din pacienți. Afectarea nasofaringelui produce epistaxis, congestie nazală persistentă, ulcere mucosale și perforația septului nazal. Sinuzita cronică persis-

tentă, asociată sau nu cu otita, sunt frecvente (peste 85% din cazuri). Leziunile se pot infecta cu piogeni, ceea ce le face greu de deosebit de exacerbările granulomatozei Wegener.

La 10%-30% din bolnavi se produce o *traheobronşită ulcerativă* care poate conduce la *stenoze traheale* şi în *bronşiile mari*. Acestea pot rămâne asimptomatice sau să se manifeste cu dispnee persistentă şi wheezing. Diagnosticul acestor leziuni necesită bronhoscopie sau CT.

Afectarea pulmonară este dominantă şi, împreună cu cea renală (sindrom pneumo-renal), se găseşte la peste 85% din bolnavi.

Determinările pulmonare în granulomatoza Wegener pot fi simptomatice (tuse, dispnee, hemoptizii) sau numai cu expresie radiologică. Examenul clinic poate suspiciona un sindrom de condensare, dar examenul radiologic evidenţiază macronoduli sau infiltrate nodulare, cu margini imprecise şi care evoluează spre excavare. Pot fi întâlnite şi alte aspecte radiologice: pneumonită segmentară, infiltrate mixte alveolare şi interstiţiale, atelectazie (prin stenoze bronşice). Lipsesc adenopatiile hilare şi mediastinale. La 20% din bolnavi se găseşte un revărsat pleural inflamator abacterian.

Afectarea renală de tip glomerulonefritic poate fi minimă şi asimptomatică (proteinurie, microhematurie) sau poate îmbrăca tabloul de glomerulonefrită severă (glomerulonefrită focală sau glomerulonefrită necrotizantă), cu evoluţie spre insuficienţa renală în săptămâni sau luni.

Leziunile vasculitice din granulomatoza Wegener pot să se manifeste la nivel cutanat (erupţie papulară, veziculară), sistem nervos (neuropatii periferice, infarct cerebral, paralizii de nervi cranieni), inima (coronarită, pericardită). Sunt prezente de asemenea frecvent, în evoluţia bolii, manifestări generale: pierdere ponderală, fatigabilitate, febră.

Diagnosticul de granulomatoză Wegener trebuie totdeauna evocat în prezenţa unui sindrom pulmo-renal, mai ales dacă sunt prezente semne de afectare endonazală, sinuzală sau otică. Se vor avea în vedere toate condiţiile patologice care pot determina un sindrom pulmo-renal (tabelul II). Dintre probele biologice, importantă este creşterea titrului c-ANCA, semnalată la

TABELUL II

Boli care produc sindrom pulmo-renal

Sindromul Goodpasture
Vasculita Churg-Strauss
Granulomatoza Wegener
Poliangeita microscopică
LES
Granulomatoza limfomatoidă
Purpura Henoch-Schönlein
Sclerodermia
Boala mixtă de ţesut conjunctiv
Vasculita indusă de medicamente
Glomerulonefrita rapid progresivă
Crioglobulinemia mixtă esenţială

peste 90% din pacienţii cu granulomatoză Wegener activă. Modificări ale titrurilor c-ANCA se corelează cu activitatea bolii şi sunt neafectate de infecţiile intercurente, de astfel frecvente.

Tratamentul, mult mai eficace decât în alte vasculite, se face cu asociaţia prednison plus ciclofosfamidă, pentru o perioadă îndelungată, de minim 12 luni. Remisiunea completă a leziunilor pulmonare se poate obţine la aprox. 90% din bolnavi, dacă se foloseşte un protocol corect. Leziunile renale pot regresa de asemenea semnificativ. Unii agenţi imunosupresivi sau citotoxici (azathioprina, methotrexat, clorambucil) pot reprezenta rar, a doua linie terapeutică, dar cu rezultate inferioare asociaţiei prednison plus ciclofosfamidă. Tratamentul antibiotic este de asemenea necesar în fazele active ale granulomatozei Wegener, când intervine suprainfecţia în leziunile pulmonare sau în căile respiratorii superioare.

Granulomatoza limfomatoidă. Este o afecţiune rară, caracterizată prin infiltrarea şi invazia pereţilor vasculari cu celule limfocitoide şi plasmocitoide atipice la care se asociază inflamaţie granulomatoasă intra- şi extravasculară. Ca urmare a vasculitei se produc necroze la nivelul organelor afectate. Boala probabil reprezintă o afecţiune limfoproliferativă şi nu o vasculită propriu-zisă; majoritatea cazurilor care nu răspund la tratament sfârşesc printr-un limfom malign.

Granulomatoza limfomatoidă cuprinde în principal plămânul, dar în mai puţin de 1/2 din cazuri pot exista determinări sistemice extrapulmonare (cutanate, neurologice).

Tabloul clinic asociază *manifestări generale* (febră, pierdere ponderală, fatigabilitate) şi *semne radiologice cu infiltrate nodulare bilaterale,* sugerând cancer pulmonar metastatic sau granulomatoză Wegener. Se mai pot găsi pe radiografii: o singură leziune pulmonară infiltrativă (masă), infiltrate alveolare şi chiar revărsate pleurale mici. De regulă nu există adenopatii mediastinale sau excavarea infiltratelor. Pot fi prezente modificări infiltrative (care se pot biopsia) în piele, rinichi, ganglioni, măduva osoasă, ficat, muşchi, sugerând o boală sistemică.

Diagnosticul final se bazează pe studiu histologic care arată infiltrare cu celule limfoide sau plasmocitoide împreună cu inflamaţia granulomatoasă, dispuse angiocentric. Boala netratată este fatală, într-un tablou de sindrom limfoproliferativ malign. Administrarea de ciclofosfamidă plus prednison poate aduce ameliorări notabile, dar terapia optimă pare a fi chimioterapie combinată pentru limfom malign.

Sindromul Behçet. Este o vasculită sistemică cu manifestări principale mucoase (ulcere orale şi genitale), rinită, flebite şi afectarea sistemului nervos. În rare cazuri se pot găsi alte determinări: cutanate, renale, cardiace, gastro-intestinale, articulare.

Modificările histologice sunt nespecifice şi sunt de tipul unei vasculite necrotizante, cuprinzând artere mici, venule şi capilare. Patogeneza pare a fi autoimună, şi autoanticorpii circulaţi faţă de celulele mucoase orale se găsesc la aprox. 50% din cazuri.

Afectarea pulmonară în sindromul Behçet este foarte rară (1%-5% din cazuri). Manifestările pulmonare pot fi: infiltrate tranzitorii, revărsate pleurale, hemoptizii, tromboze venoase şi infarcte pulmonare, hemoragie alveolară pulmonară.

Tratamentul sindromului Behçet este în mare simptomatic şi empiric. În cazul complicaţiilor severe – neurologice, pulmonare – se va administra combinaţia de corticosteroizi cu ciclofosfamidă sau azathioprina.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANAYA Y.M. et al. – Pulmonary involvement in rheumatoid arthritis, *Semin.Arthritis Rheum.*, 1995, 24, 242.

BOLSTER M.B. et al. – Lung disease in systemic sclerosis (scleroderma), Baillieres Clin. Rheumatol., 1993, 7, 79.

COLABRESE L.H. et al. – Therapy of resistant systemic necrotizing vasculitis. Polyarteritis, Churg-Strauss syndrome, Wegener's granulomatosis and hipersensitivity vasculitis group disorders, *Rheum.Dis.Clin.North.Am.*, 1995, 21, 41.

DUNA G.F. et al. – Wegener's granulomatosis, Rheum.Dis.Clin.North.Am., 1995, 21, 949.

GARDINER P. – Primary Sjogren's syndrome, *Bailliers Clin.Rheumatol.*, 1993, 7, 59.

HELMERS R. et al. – Pulmonary manifestations associated with rheumatoid arthritis, Chest., 1991, 100, 235.

LHOTE F. et al. – Microscopic polyangiitis: clinical aspects and treatment, Ann.Med.Int., 1996, 147, 165.

LYNCH J.P. et al. – Pulmonary complications of collagen vascular disease, Annu.Red.Med., 1992, 43, 17.

MULHERIN D. et al. – Systemic lupus erythematosus, *Baillieres Clin.Rheumatol.*, 1993, 7, 31.

ORENS J.B. et al. – Pluropulmonary manifestations of systemic lupus erythrematosus, *Rheum.Dis.Clin.North Am.*, 1994, 20, 159.

PRAKASH N.B.S. – Pulmonary manifestations of systemic diseases: Rheumatological Disease; vasculitis syndromes. În „Textbook of Pulmonary Disease" Baum G.L. et al. (Eds). 6th edition, Lippincott-Raven, 1998.

TAZELAAR H.D. et al. – Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: Clinical feature and prognosis in correlation with histological findings, *Am.Rev.Resp.Dis.*, 1990, 141, 727.

CAPITOLUL XIV

SINDROAMELE DE HEMORAGIE ALVEOLARĂ

Prof. Dr. L. GHERASIM

Generalităţi ... 339
Sindromul Goodpasture ... 341
Etiopatogenie ... 341
Histologie ... 342
Tablou clinic ... 342
Explorări paraclinice ... 342
Diagnostic diferenţial ... 343
Evoluţie ... 343
Tratament ... 343
Glomerulonefrita rapid progresivă idiopatică (GNRPI) ... 344
Vasculitele necrotizante sistemice ... 344
Bolile colagen vasculare ... 344
Transplantul de măduvă osoasă ... 345
Hemosideroza pulmonară idiopatică ... 346
Etiopatogenie ... 346
Histologie ... 346
Tablou clinic ... 346
Examen radiologic ... 346
Diagnostic ... 347
Tratament ... 347
Bibliografie selectivă ... 347

GENERALITĂŢI

Sindroamele de hemoragie alveolară (SHA), grupează ansamblul tulburărilor produse de hemoragiile alveolare difuze, apărute în condiţii etiologice extrem de diverse. Unele hemoragii alveolare constituie numai o leziune morfologică asimptomatică; de multe ori leziunile morfologice se însoţesc de hemoptizie, tuse, dispnee, hipoxemie sau insuficienţa respiratorie severă şi infiltrate pulmonare la examenul radiologic.

Hemoragii alveolare se întâlnesc în sindroamele pulmo-renale (vezi şi „Granulomatoza Wegener"), în care un proces patologic similar vasculitic – în general prin mecanism imun – are loc la nivel pulmonar şi renale. În alte cazuri, sângerarea în spaţiul alveolar are o bază nonimună, ca de exemplu hemoragiile alveolare toxice, hemosideroza pulmonară, unele hemopatii maligne cu determinări pulmonare, stenoza mitrală etc. În tabelul I, sunt sintetizate principalele condiţii etiologice care pot fi cauze de hemoragii alveolare pulmonare difuze.

Mecanismul patogenic al sângerării alveolare variază de la o situaţie etiologică la alta. De ex. în sindromul Goodpasture sângerarea se datoreşte injuriei peretelui capilar pulmonar produsă prin lezarea colagenului de tip

TABELUL I

Cauze de hemoragie alveolară pulmonară (modificat după Prakash BS, 1998)

1. Hemosideroza pulmonară
2. Glomerulonefrite rapid progresive
   - Sindrom Goodpasture
   - Fără anticorpi anti GBM
   - Nefropatie cu IgA
   - Poliarterită microscopică
   - LES
   - Granulomatoza Wegener
   - Purpura Henoch-Schönlein
3. Alte vasculite
   - Boala Churg-Strauss
   - Boala Behçet
   - Crioglobulinemia mixtă esenţială
4. Boli maligne pulmonare
   - Leucemii
   - Limfoame
   - Sarcom Kaposi
   - Metastaze
5. Transplant de măduvă osoasă
6. Hemoragie alveolară toxică
   (D-Penicillamina, izocianaţi, anhidrida trimelică, nitrofurantoin, mitomicină, hidrocarburi, anticoagulante).
7. Stenoza mitrală
8. Alte cauze:
   - Anemia hemolitică microangiopatică
   - Purpura trombotică trombocitopenică
   - Boala venooclusivă pulmonară
   - Pneumonia „de ventilator"
   - Pneumonii la pacienţi cu imunodepresie

IV de către autoanticorpi. În sindroamele vasculitice hemoragia alveolară se produce prin capilarită, iar în stenoza mitrală hemoragia alveolară este urmarea hipertensiunii capilare pulmonare.

Gradul de hemoragie alveolară este de asemenea variabil şi poate fi apreciat pe date clinice, radiologice şi funcţionale.

Hemoptiziile şi scăderea hematocritului se întâlnesc în SHA semnificative, dar ele sunt nespecifice sub raport etiologic. De asemenea relativ nespecifice sunt şi infiltratele radiologice difuze, apărute relativ recent şi care nu se datoresc unor cauze infecţioase.

Multe din hemoragiile alveolare difuze sunt expresia unui sindrom pulmo-renal, care asociază modificări pulmonare şi glomerulonefrită rapid progresivă. Explorarea funcţională renală şi studiile serologice pot descoperi o cauză imunologică de hemoragii alveolare difuze. În această direcţie sunt utile cercetarea anticorpilor antinucleari, anticorpilor faţă de citoplasma neutrofilelor (ANCA), anticorpilor antimembrană bazală glomerulară (anti-GBM), complementul seric etc.

Bronhoscopia şi lavajul bronhoalveolar pot fi efectuate, chiar la pacienţii relativ severi, pentru excluderea etiologiilor infecţioase şi găsirea de argumente pentru diagnostic. Un test diagnostic relativ fidel, chiar pentru cazurile de diagnostic limită, îl constituie estimarea procentajului de siderofage (macrofage încărcate cu hemosiderină), din totalul de macrofage alveolare obţinute după lavaj bronhoalveolar. Testul este pozitiv pentru hemoragii alveolare, când siderofagele constituie cel puţin 20% din celule.

Biopsia pulmonară pentru evaluarea SHA difuză este controversată, datorită riscului ei la pacienţi fragili şi cu rezerva pulmonară limitată. Modificările histologice sunt similare, indiferent de condiţia etiologică subsecventă. Spaţiul alveolar este umplut cu eritrocite, iar microvasculatura are leziuni de capilarită, caracterizate prin infiltraţie neutrofilică în capilare, leucocitoclazie şi necroze ale pereţilor capilari.

Aceste leziuni sunt nespecifice şi se întâlnesc în SHA difuză complicând boli imune. Macrofage încărcate cu hemosiderină, care se găsesc în spaţiul alveolar şi în interstiţiu, reflectă episoadele anterioare de hemoragii alveolare. Aproape, de regulă, biopsia pulmonară nu este necesară pentru diagnosticul de sindrom de hemoragie alveolară.

Lista bolilor care se însoţesc de SHA difuză este mare. Mai importante sunt sub aspect clinic, patogenic şi terapeutic: sindromul Goodpasture (boala cu anticorpi antimembrană bazală glomerulară), vasculitele necrotizante sistemice, glomerulonefritele rapid progresive idiopatice (pauci-imune), bolile de colagen vasculare, transplantul de măduvă osoasă, hemoragiile alveolare după expunerea la agenţi exogeni sau medicamente şi hemosideroza pulmonară idiopatică.

SINDROMUL GOODPASTURE

Sindromul Goodpasture (SG) sau boala antimembrană bazală glomerulară este prototipul de sindrom pulmo-renal; el se manifestă prin hemoragii alveolare difuze şi glomerulonefrită rapid progresivă. Atât afectarea pulmonară cât şi cea renală se datoresc prezeţei anticorpilor citotoxici anti GBM şi depozitelor lineare ale acestora de-a lungul membranelor bazale alveolare şi glomerulare. În clinică triada: hemoragie pulmonară (hemoptizii, infiltrate pulmonare), glomerulonefrită şi prezenţa de anticorpi antimembrană bazală glomerulară (anti GBM), reprezintă elemente decisive pentru diagnostic.

Etiopatogenie. SG este numai parţial cunoscută. Afecţiunea este rară şi se întâlneşte mai ales la bărbaţii tineri, fumători. Se pare că fumatul iniţiază un grad de alterare pulmonară sau inflamatorie, care favorizează hemoragiile alveolare. În istoricul recent al bolii se pot găsi o infecţie respiratorie virală sau inhalarea de hidrocarburi sau solvenţi organici (hidrocarburi halogenate, etilenglicol etc.). Aproximativ 80% din pacienţi sunt pozitivi pentru antigenul de histocompatibilitate HLA-DR_2.

Sub raport *imunopatologic*, elementul esenţial îl constituie formarea de anticorpi anti-GBM faţă de antigenul Goodpasture (lanţul α_3 al colagenului

tip IV), care este un constituent al membranelor bazale alveolare şi glomerulare. Stimulii pentru formarea de anticorpi anti-GBM sunt necunoscuţi, dar foarte probabil sunt implicaţi factorii de mediu şi cei genetici. Factorii de mediu probabil produc injurie a membranei bazale, creşterea permeabilităţii celulare şi expunerea antigenului Goodpasture şi consecutiv răspuns al celulelor T-helper cu formarea de anticorpi IgG. Printr-o reacţie încrucişată, explicată prin similitudinea structurală antigenică, anticorpii anti GBM se depun linear pe membranele bazale ale capilarelor alveolare şi glomerulare, inducând hemoragii alveolare şi inflamaţie glomerulară. Depunerea adiţională de complement se produce numai la aproximativ 60% din cazuri. Nivelul anticorpilor circulanţi anti GBM nu se corelează strict cu severitatea manifestărilor pulmonare şi renale. De asemenea complementul seric este normal şi complexele imune circulante absente.

Histologic, modificările pulmonare constau în hemoragii intraalveolare diseminate, urmate de apariţia macrofagelor încărcate cu hemosiderină. Poate exista de asemenea o minimă îngroşare a structurilor interstiţiale, dar nu se găsesc leziuni de vasculită. La nivel renal, rareori glomerulii sunt normali; mai frecvent se găsesc leziuni de glomerulonefrită necrotizantă cu formare de semilune sau uneori de glomerulonefrită focală proliferativă. Studiile în imunofluorescenţă relevă depozite lineare tipice de anticorpi anti GBM, însoţite variabil şi de depunere de C_3, dar nu depozite nodulare, electronodense.

Tabloul clinic este dominat de manifestările pulmonare. Bolnavii au tuse, hemoptizii şi dispnee variabilă. Hemoptiziile pot fi mici şi intermitente, sau pot fi importante. Ca urmare a hemoptiziilor repetate şi severe, apare anemia cu aspect feripriv. Examenul fizic pulmonar nu relevă nici un element caracteristic.

Manifestările renale iniţial sunt clinic absente, dar apar ca proteinurie sau microhematurie. În câteva zile sau chiar săptămâni se dezvoltă un tablou de glomerulonefrită rapid progresivă, cu insuficienţă renală recentă şi cu evoluţie rapidă.

Bolnavii pot avea uneori manifestări generale: febră, dureri articulare, pierderea ponderală.

Explorările paraclinice vizează componentele esenţiale ale SG: pulmonar, renal, imunologic.

Examenul radiologic pulmonar, totdeauna patologic, arată infiltrate pulmonare, de mărime variabilă, bilaterale şi difuze, adesea simetrice, respectând vârfurile şi unghiurile costofrenice. Leziunile infiltrative tind să fie rapid rezolutive în 2-3 zile, sau pot persista până la 2 săptămâni, în raport cu importanţa şi recurenţa hemoragiilor alveolare. Dacă infiltratele sunt mari, *explorarea funcţională* poate releva scăderea volumelor pulmonare şi un grad de hipoxemie. Cercetarea *capacităţii de difuziune* pentru CO arată o creştere continuă, dacă se efectuează repetat. Aceasta se datoreşte creşterii preluării de CO de către sângele intraalveolar. Testul poate fi folosit pentru monitorizarea progresiunii sângerării pulmonare.

Sechestrarea de fier pulmonar, poate fi obiectivată prin *scintigrafia pulmonară* cu Fe 59. *În spută* se găsesc macrofage încărcate cu hemosiderină.

Explorarea renală arată existenţa unui sindrom urinar nefritic şi, iniţial, cu o funcţie renală normală. În câteva săptămâni sau chiar mai rapid, apar oligurie, retenţie azotată progresivă, anemie microangiopatică. Biopsia renală cu imunofluorescenţă este metoda optimă pentru precizarea diagnosticului. La examenul histologic se găseşte o glomerulonefrită proliferativă cu formarea de semilune şi depozite lineare de IgG de-a lungul membranelor bazale glomerulare. Acest ultim aspect este patognomonic pentru SG. În cazul în care biopsia renală identifică leziuni proliferative cu formarea de semilune la mai mult de 50% din glomeruli, se estimează că evoluţia este gravă.

Explorarea imunologică este concludentă în aproximativ 90% din cazuri, demonstrând prezenţa de anticorpi circulanţi anti GBM. Acest tip de anticorpi sunt identificaţi şi prin biopsie renală sau pulmonară, prin depunerea lor lineară la nivelul membranelor bazale.

Diagnosticul diferenţial al SG include bolile care asociază un sindrom renopulmonar şi în principal granulomatoza Wegener, vasculite sistemice, LES, unele glomerulonefrite rapid progresive cu hemoragie pulmonară dar fără anticorpi anti GBM, hemosideroza pulmonară idiopatică. Prezenţa afectării altor organe sau ţesuturi, în afară de plămân sau rinichi, ca de exemplu: vasculite, sinovite, neuropatii, sugerează că hemoragiile alveolare nu sunt produse prin SG.

Evoluţia SG este variabilă şi este corelată cu precocitatea diagnosticului şi gradul afectării funcţionale renale. În etapa de început, severitatea bolii depinde de extensia hemoragiilor pulmonare şi gradul hipoxemiei, pentru ca ulterior pe primul plan să revină boala renală progresivă, adesea fulminantă. Bolnavii corect trataţi pot avea remisiuni lungi, clinice şi biologice. Cu terapia modernă, mortalitatea este sub 30%.

Tratamentul SG este complex şi prelungit. În prezent terapia recomandată este o combinaţie de plasmafereză (pentru a elimina anticorpii circulanţi anti-GBM) plus agenţi imunosupresori/citotoxici (pentru a suprima sinteza de anticorpi).

Plasmafereza este obligatorie – terapie standard – şi trebuie începută cât mai precoce, pentru a reduce riscul insuficienţei renale severe. Ea se efectuează la 3-5 zile, până la ameliorarea clinică (hemoragiile pulmonare se reduc rapid) şi până când anticorpii anti GBM din ser devin absenţi.

Terapia imunosupresivă/citotoxică se asociază de regulă plasmaferezei. Iniţial se administrează puls-terapie cu metilprednison (1 g/zi timp de 3 zile), care este continuat de prednison per os (1 mg/kg/zi) şi ciclofosfamidă (2 mg/kg/zi). Evoluţia favorabilă clinică şi dispariţia din ser a anticorpilor anti GBM se realizează în medie, la 8 săptămâni.

Recurenţa tardivă, după un tratament corect este rară.

În caz de progresiune a insuficienţei renale sub terapie, este indicată dializa renală, nefrectomia şi transplantarea renală. Recidiva bolii pe transplantul renal este probabilă dacă nivelul anticorpilor anti GBM este ridicat; din această cauză transplantul va fi amânat până la dispariţia anticorpilor.

GLOMERULONEFRITA RAPID PROGRESIVĂ IDIOPATICĂ (GNRPI)

Tabloul clinic al GNRPI este similar cu al altor tipuri de GNRP, ca de exemplu în sindromul Goodpasture, în LES sau vasculite necrotizante. În acest tip de glomerulonefrită în 20% din cazuri se găsesc complexe imune în ser şi în ţesutul renal, dar în majoritatea cazurilor complexele imune sunt absente (glomerulonefrită pauci-imună). Insuficienţa renală progresivă se dezvoltă în săptămâni sau luni şi aproape 75% din bolnavi necesită dializă.

Afectarea pulmonară, cu producerea de hemoragii alveolare se întâlneşte la 20-50% din cazuri. Manifestările pulmonare pot fi minime (numai infiltrate pulmonare evidenţiate radiologic); la unii pacienţi se pot întâlni însă hemoptizii, dispnee, infiltrate pulmonare tranzitorii, coexistând cu manifestări de insuficienţă renală progresivă.

În GNRPI şi sindrom de hemoragie alveolară sunt prezenţi, până la 70% din cazuri, anticorpi anticitoplasmă de neutrofil (ANCA). De obicei, prezenţa acestor anticorpi se asociază cu vasculită necrotizantă în rinichi şi plămâni.

Tratamentul GNRPI, însoţit sau nu de hemoragie alveolară, are o componentă importantă de empirism. Regimurile terapeutice includ corticosteroizi (în doze mari), medicaţia imunosupresivă/citotoxică şi plasmafereză, separat sau în diverse combinaţii.

Infuzia intravenoasă de imunoglobuline ar produce o ameliorare rapidă în vasculitele necrotizante produse prin anticorpi anticitoplasmă de neutrofil, inclusiv reducerea rapidă a nivelului acestor anticorpi.

VASCULITELE NECROTIZANTE SISTEMICE

Hemoragiile alveolare sunt întâlnite drept complicaţii în granulomatoza Wegener şi poliarterita microscopică sau, mai rar, în sindromul Behçet, crioglobulinemia mixtă şi alte vasculite necrotizante sistemice. Acestea ar fi responsabile de 40-50% din sindroamele de hemoragii alveolare difuze.

Modificarea histologică principală în hemoragiile alveolare difuze din vasculite este constituită de capilarita pulmonară, aspect histologic nespecific. Vasculita arteriolelor şi a marilor vase nu este prezentă.

Tratamentul este cel al vasculitelor necrotizante, cu puls terapie de corticosteroizi (metil prednisolon 1 g/zi, timp de 3 zile) pentru formele fulminante de hemoragie alveolare şi terapie orală prelungită cu ciclofosfamidă şi corticosteroizi.

BOLILE COLAGEN VASCULARE

Bolile colagen-vasculare şi în special LES, realizează între 10-30% din sindroamele pulmo-renale. Hemoragiile alveolare sunt o complicaţie comună în LES; ele se întâlnesc însă sporadic şi în poliartrita reumatoidă, scleroza sistemică, polimiozită şi dermatomiozită.

Hemoragiile alveolare difuze complică, de obicei, LES activ (febra, serozita, artrita), dar în unele cazuri pot fi unica manifestare a unui LES nediagnosticat anterior.

La fel ca în alte sindroame de hemoragie alveolară, rezultatele biopsiilor pulmonare sunt nespecifice, arătând hemoragii alveolare şi focare de capilarită. În unele cazuri se pot însă găsi depozite granulare de C3 şi IgG, sugerând depunerea de complexe imune.

Puls-terapia cu metil prednisolon este prima opţiune terapeutică în sindroamele de hemoragie alveolară difuză severe. Pentru cazurile mai puţin grave, tratamentul indicat îl reprezintă corticosteroizii în doze mari. Pentru pacienţii care nu răspund la corticosteroizi, se va indica plasmafereza sau medicaţie imunosupresivă/citotoxică.

TRANSPLANTUL DE MĂDUVĂ OSOASĂ

Pacienţii care fac transplant de măduvă osoasă – pentru hemopatii maligne sau tumori solide – pot dezvolta hemoragii alveolare pulmonare. Complicaţia survine la aproximativ 20% din pacienţi, este extrem de gravă, cu o mortalitate între 50% şi 80%.

Majoritatea cazurilor survin la aprox. 2 săptămâni după transplantul de măduvă osoasă, pacienţii prezentând hemoptizii (rar), febră, dispnee, tuse neproductivă, hipoxemie şi infiltrate alveolare difuze sau focale (la ex. radiologic). În formele complete se realizează un tablou de insuficienţă respiratorie acută.

Etiologia hemoragiilor alveolare este, foarte probabil legată de injuria difuză a microvasculaturii pulmonare prin chimioterapie şi iradiere, urmată de un răspuns inflamator celular intens.

Tratamentul recomandat este cu doze mari de corticosteroizi (metil prednisolon i.v. 125-250 mg la 6 ore pentru 3-5 zile).

Alte cauze de SHA. Hemoragiile alveolare toxice se întâlnesc după expunerea la unele gaze sau administrarea de medicamente.

Administrarea de Peniciliamina-D, în doze relativ mari (până la 2 g/zi) şi pentru durată prelungită (peste 1 an) se poate însoţi de hemoragii alveolare. Hemoradiile alveolare severe se asociază cu glomerulonefrită; această asociaţie de patologie pulmo-renală sugerează o boală indusă prin complexe imune.

Inhalarea de pulbere sau particule de anhidridă trimelică – componentă a rezinelor epoxidice – poate produce mai multe manifestări pulmonare, dintre care cea mai severă este hemoragia alveolară. Boala se manifestă prin tuse, hemoptizii, dispnee, greaţă şi infiltrate pulmonare difuze. În majoritatea cazurilor apare un sindrom anemic. Ansamblul modificărilor patologice regresează rapid, după încetarea expunerii la substanţe toxice.

Limfangiografia se poate complica cu hemoragii alveolare, la 2-5 zile de la procedura diagnostică. Cazurile pot fi grave, cu evoluţie letală.

HEMOSIDEROZA PULMONARĂ IDIOPATICĂ

Hemosideroza pulmonară idiopatică este o afecţiune de cauză neprecizată caracterizată prin hemoptizii repetate, anemie feriprivă şi modificări radiologice infiltrative tranzitorii. Sângerările pulmonare repetitive la nivel alveolar se produc prin mecanism microvascular şi ele antrenează anemie feriprivă cronică, încărcarea macrofagelor alveolare cu hemosiderină şi fibroză pulmonară difuză. Boala se întâlneşte aproape exclusiv la copii.

Etiopatogenia hemosiderozei pulmonare idiopatice este necunoscută. A fost invocat un mecanism imunologic pe baza asociaţiei mai frecvente cu purpura trombocitopenică idiopatică şi anemia hemolitică autoimună. La 1/2 din cazuri se găsesc în ser nivele crescute de IgA sau anticorpi faţă de laptele de vacă. Totuşi, complexele imune serice sunt absente, iar la nivelul capilarelor pulmonare nu se evidenţiază modificări compatibile cu depunere de complexe imune sau anticorpi anti MB. Alţi factori implicaţi sunt infecţiile virale, o tulburare primară a celulelor epiteliale din căile respiratorii sau un defect structural al capilarelor pulmonare.

Histologic, în faza acută sunt prezente hemoragii intraalveolare difuze, dar fără modificări structurale ale pereţilor alveolari. În stadiu cronic, la nivel alveolar se găsesc macrofage încărcate cu hemosiderină, iar interstiţial hemosiderină şi fibroză nespecifică.

Tabloul clinic este variabil şi se aseamănă parţial cu sindromul Goodpasture. De obicei boala începe în copilărie şi se manifestă prin tuse, hemoptizii repetate, unele masive şi adesea dispnee. Examenul fizic este necaracteristic, dar examenul radiologic relevă opacităţi infiltrative alveolare, bilaterale, slab delimitate, situate în special în lobii inferiori. Modificările radiologice sunt rezolutive în 2-3 săptămâni, după încetarea hemoptiziilor. Odată cu recurenţa hemoragiilor pulmonare apare anemie tipic feriprivă, datorită în special sechestrării fierului în parenchimul pulmonar şi incapacităţii sale de a fi utilizat pentru sinteza hemoglobinei.

Evoluţia clinică a bolii se poate întinde pe ani de zile, cu remisiuni şi recăderi. La copii se întâlnesc însă şi forme grave, cu mortalitate de 30-50% la o urmărire de 3 ani. La adulţi, în stadiul evoluat şi cronic al bolii, hemoptiziile sunt rare sau absente şi manifestările dominante sunt dispneea – prin fibroză pulmonară – şi anemia feriprivă cronică.

Examenul radiologic evidenţiază aspect de fibroză pulmonară, cu micronoduli situaţi predominant în câmpurile inferioare şi uneori adenopatie hilară. Aspectul radiologic micronodular sau reticulonodular, nu este explicat de o afecţiune cardiacă.

Explorarea funcţională pulmonară pune în evidenţă o reducere a volumelor pulmonare şi a transferului de gaze prin membrana alveolocapilară. În stadii avansate, dacă bolnavul nu decedează prin hemoptizii importante, se pot găsi modificări ale gazelor sanguine, cu aspect de insuficienţă respiratorie cronică.

Diagnosticul se bazează pe datele clinice, radiologice şi prezenţa unui număr mare de macrofage încărcate cu hemosiderina în spută şi în lichidul de lavaj bronhoalveolar. Având în vedere raritatea cazurilor, diagnosticul de hemosideroză pulmonară idiopatică este un diagnostic de excludere; trebuie eliminate alte cauze de hemoragii alveolare repetate (sindrom Goodpasture, vasculite necrotizante, boli de colagen etc.) prin explorări serologice extensive, urmărire pe termen lung şi eliminarea altor etiologii alternative.

Tratamentul este nespecific şi simptomatic. Hemoptiziile repetate şi anemia feriprivă necesită adesea transfuzii. Deşi nu există o bază imunologică se pot încerca corticosteroizi şi medicamente citotoxice, cu rezultate îndoielnice.

Tratamentul cu corticosteroizi poate fi prescris pe termen lung (6-12 luni), în special pentru a preveni recrudescenţa bolii. Plasmafereza nu pare a avea vreun rol, întrucât nu sunt prezenţi anticorpi circulanţi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

KELLY P.T. – Goodpasture sydrome: molecular and clinical advances, *Medicine*, 1994, 73, 171.

LEATHERMAN J. – Autoimmune diffuse alveolar hemorrage, *Clin.Pulm.Med.*, 1994, 1, 356.

LYNCH J.P. et al. – Syndromes of unknown etiology – În „Textbook of Pulmonary Disease" Baum G.L. et al. (Eds.) – 6-th edition, Lippincott-Raven, 1998.

TURNER A.N. et al. – Goodpasture's disease and Alport's syndromes, *Anu. Rev.Med.*, 1996, 47, 377.

CAPITOLUL XV

TUBERCULOZA

Prof. Dr. E. CORLAN

Epidemiologia şi etiopatogenia tuberculozei ... 349
Introducere ... 349
Epidemiologia tuberculozei ... 351
Etiologia tuberculozei ... 362
Investigaţia bacteriologică pentru tuberculoză ... 368
Patogeneza tuberculozei ... 371
Imunologia tuberculozei ... 379
Clinica tuberculozei ... 384
Clasificarea tuberculozei ... 384
Tuberculoza aparatului respirator ... 386
Tuberculoza primară ... 386
Tuberculoza secundară ... 390
Tuberculoza extrapulmonară ... 396
Tuberculoza sistemului nervos central ... 397
Tuberculoza ganglionară ... 398
Tuberculoza uro-genitală ... 399
Tuberculoza osteoarticulară ... 400
Tuberculoza aparatului digestiv ... 401
Tuberculoza cutanată ... 402
Patologia micobacteriană la infectaţii HIV ... 402
Tuberculoza la infectaţii HIV ... 402
Patologia cu micobacterii atipice la infectaţii HIV ... 407
Alte boli actinomicotice ... 409
Tratamentul tuberculozei ... 410
Introducere ... 410
Medicamente antituberculoase ... 412
Izoniazida ... 412
Rifampicina ... 414
Pirazinamida ... 417
Etambutolul ... 418
Aminoglicozide ... 419
Regimuri terapeutice ... 421
Regimurile standard ... 423
Bibliografie selectivă ... 431

EPIDEMIOLOGIA ŞI ETIOPATOGENIA TUBERCULOZEI

INTRODUCERE

Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cu evoluţie cronică şi largă răspândire în populaţie (în marea majoritate a ţărilor lumii) care, netratată sau incorect tratată, are o fatalitate importantă. Afectând preponderent populaţia adultă în cei mai productivi ani ai vieţii, determină, direct şi indirect (economic), serioase consecinţe sociale. Pentru combaterea ei sunt consumate substanţiale resurse financiare.

Boala însoţeşte omenirea de la începuturile evoluţiei ei, prezenţa tuberculozei fiind documentată prin identificarea de leziuni tuberculoase atât în vertebre de om neolitic în Europa cât şi la mumiile unor fiinţe care au trăit în variate regiuni ale planetei noastre, cu multe mii de ani înainte.

Tuberculoza este considerată azi ca cea mai importantă boală transmisibilă în lume, pentru că anual se înregistrează peste 10 milioane noi îmbolnăviri, dintre care 4-5 milioane cazuri cu mare contagiozitate, iar numărul lor creşte continuu, mai ales datorită exploziei demografice. În ciuda faptului că este o boală curabilă, practic ea este în prezent cauza a mai mult de 3 milioane decese. Deşi incidenţa tuberculozei a înregistrat în multe ţări un declin semnificativ, constant şi de lungă durată – trezind speranţa unei posibile eradicări a bolii într-un viitor mai apropiat, cel puţin în ţările dezvoltate – global, problema tuberculozei a crescut în amploare. Contribuie la aceasta, alături de explozia demografică şi recenta pandemie de infecţii HIV/SIDA care este cel mai potent factor favorizant al tuberculozei cunoscut vreodată. OMS estimează pentru anul 2 000 un număr de 12-18 000 000 infectaţi HIV, din care 5-6 000 000 bolnavi SIDA.

În România, incidenţa tuberculozei a înregistrat un declin relativ constant şi continuu între anii 1950-1980, ceea ce a dus la un justificat climat de încredere. După o perioadă de stagnare între anii 1981-1988, în prezent se înregistrează o creştere marcată de la an la an. Nivelul atins în anul 1998 (113,9 %ooo) este mai mare decât cel înregistrat în anul 1975, situaţie care reprezintă o „întoarcere în trecut" cu peste 20 de ani.

Evaluarea la scară naţională a rezultatelor tratamentelor antituberculoase aplicate în ţara noastră, în anul 1997, au relevat un procent de rezultate favorabile (negativări persistente la un an de la începutul tratamentului) de numai 70,6 %. Restul (aproape fiecare al 3-lea bolnav) este constituit din cazurile care au dispărut din urmărirea dispensarelor, au întrerupt tratamentul înainte de împlinirea a minimum 5 luni (13,6 %), s-au repozitivat (9,0 % eşecuri precoce) sau au decedat (4,6 %).

Retratamentul eşecurilor este dificil fie datorită chimiorezistenţei bacililor (preexistentă sau dobândită) fie, atunci când bacilii tuberculoşi continuă să fie sensibili, pentru că este vorba de o subpopulaţie de pacienţi auto-selecţionată cu disponibilitate redusă de complianţă la tratament. Proporţia de cazuri rezolvate prin retratament este din ce în ce mai redusă la următoarele tentative terapeutice. În timp, dintre aceste cazuri se selecţionează bolnavii eliminatorii de germeni cu rezistenţă la medicamentele antituberculoase majore (MDR), care sunt cazuri practic incurabile şi care continuă să constituie surse de contagiune de foarte lungă durată, cel mai adesea până la deces. Ele sunt la originea infecţiilor şi îmbolnăvirilor cu chimiorezistenţă primară.

Ambele categorii de bolnavi (bolnavii nerezolvaţi cu primul tratament administrat şi bolnavii cronic eliminatori de bacili, adesea chimiorezistenţi) sunt numeroase în ţara noastră şi constituie un fond important de surse suplimentare de infecţie, cu acţiune de lungă durată. Acesta constituie un element suplimentar de gravitate al endemiei tuberculoase din România.

Elementele semnalate mai sus justifică atenţia particulară acordată acum tuberculozei. Deoarece combaterea tuberculozei nu se poate face decât integrat în cadrul activităţii întregii reţele sanitare, neputând fi numai apanajul activităţii specialiştilor pneumologi, este evidentă necesitatea diseminării largi a cunoştinţelor de bază ale acestui domeniu medical.

EPIDEMIOLOGIA TUBERCULOZEI

Pentru a cunoaşte amploarea răspândirii oricărei boli într-o populaţie şi dinamica ei în timp este indispensabilă o standardizare a elementelor de informaţie statistică: definiţii, tehnici de măsurare, variabile esenţiale şi intervale de raportare. Acestea sunt premise obligatorii pentru planificarea de măsuri sanitare şi stabilirea efectului aplicării lor. Definiţiile trebuie să fie simple, recunoscute şi larg cunoscute, conservându-se nemodificate perioade cât mai îndelungate de timp pentru a permite comparaţii valabile. Este necesar un limbaj comun pe plan internaţional.

Definiţii. *Tuberculoza:* este boala, adică prezenţa de manifestări clinice şi/sau radiologice determinate de răspunsul organismului gazdă faţă de multiplicarea bacilului tuberculozei (bK). În mod ideal, etiologia trebuie confirmată bacteriologic sau histopatologic.

Infecţia tuberculoasă: este infecţia latentă cu bK, în sens de formă subclinică (fără manifestări clinice, radiologice sau bacteriologice).

Cazul de tuberculoză: este bolnavul cu tuberculoză la care medicul specialist consideră necesar şi începe un tratament antituberculos; în această situaţie este obligatorie înregistrarea şi declararea statistică a bolnavului.

Conform definiţiei europene a cazurilor de tuberculoză declarabile se includ:

– *cazuri cu tuberculoză confirmată,* sunt bolnavii cu localizare pulmonară a bolii la care etiologia bolii a fost probată prin cultivarea de bacili aparţinând complexului *M. tuberculosis* din spută. În ţările în care nu se efectuează culturi bK, se acceptă drept caz confirmat de tuberculoză bolnavul la care s-au identificat bacili acid-alcoolo rezistenţi (baar) prin examen microscopic al sputei;

– *alte cazuri de tuberculoză:* celelalte cazuri la care sunt întrunite următoarele două elemente:

- aprecierea clinicianului că simptomele şi semnele clinice/radiologice ale pacientului sunt compatibile cu tuberculoza;
- decizia acestuia de a administra o cură completă de tratament antituberculos.

Din punct de vedere al antecedentelor terapeutice se diferenţiază:

– *Cazul nou:* bolnavul cu tuberculoză care nu a primit niciodată un tratament antituberculos. Nu se consideră tratament antituberculos administrarea unuia sau mai multor medicamente antibacilare administrate pentru o durată mai scurtă de o lună sau cu viză profilactică;

– *Cazul readmis (recădere, reîmbolnăvire)*: este bolnavul care prezintă un nou puseu de tuberculoză activă dar a făcut anterior un tratament antituberculos în urma căruia a fost considerat vindecat. Reînceperea tratamentului implică o nouă înregistrare şi declarare statistică cu *reincluderea cazului în incidenţă.*

Rezervorul principal de infecţie: răspândirea în populaţie. Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă răspândită în întreaga lume, de aceea se poate vorbi de o „pandemie". Deoarece numărul de îmbolnăviri este relativ constant pe întreg parcursul unui an şi variază puţin (lent) de la un an la altul, tuberculoza se manifestă ca o afecţiune endemică. Aceasta se explică prin faptul că:

– boala are o infecţiozitate redusă (nereuşind să se răspândească într-un interval scurt de timp la întreaga populaţie receptivă);

– imunitatea determinată de infecţie nu este absolută;

– sursele îşi păstrează potenţialul de transmisie (dacă nu sunt în totalitate identificate şi anihilate printr-un tratament eficace) perioade îndelungate de timp (boală cronică) şi, mai ales, deoarece

– relaţia infecţie-îmbolnăvire este variabil decalată în timp: numai aproximativ 10% din persoanele infectate se îmbolnăvesc, jumătate din îmbolnăviri apar în primul an de la infecţie în timp ce restul apar ulterior, pe parcursul vieţii persoanei infectate, ades după intervale de zeci de ani, astfel încât o cohortă infectată la un anumit moment asigură apariţia spontană de noi surse de infecţie decenii de-a rândul.

Ocazional, pe fondul acestei persistenţe endemice, mai ales în zone geografice sau în colectivităţi în care endemia este redusă, tuberculoza poate îmbrăca aspecte **epidemice**, în sensul de extindere explozivă la un număr mai mare de contacţi. Se vorbeşte de o *microepidemie tuberculoasă* în situaţia în care, într-un focar, sunt prezente simultan (în interval de un an) cel puţin 3 cazuri de tuberculoză sau în situaţia în care unei surse i se atribuie apariţia a cel puţin 40 viraje tuberculinice. Microepidemiile se înregistrează de obicei în colectivităţi cu receptivitate mare (copii de vârste mici, saloane cu bolnavi imunodeprimaţi etc.).

Indicatori epidemiometrici

Pentru a putea măsura extinderea endemiei tuberculoase într-un teritoriu, a o compara cu alte teritorii, a determina dinamica ei în timp, spontan sau ca efect al unor măsuri aplicate, evaluând astfel şi valoarea acestora, se folosesc informaţii statistice codificate sub forma de „indicatori epidemiometrici".

Mortalitatea reprezintă numărul de decese atribuite tuberculozei în interval de un an, la 100 000 locuitori. Este cel mai vechi indicator disponibil deoarece înregistrarea deceselor şi a cauzei lor a fost una din primele informaţii statistice în majoritatea ţărilor.

Nu trebuie confundată cu letalitatea (fatalitatea), care reprezintă proporţia de decese (datorate tuberculozei) la 100 de bolnavi, în cadrul unei anume cohorte urmărite unul sau mai mulţi ani.

Introducerea chimioterapiei antituberculoase a modificat profund atât fatalitatea bolii cât şi mortalitatea prin tuberculoză, asigurând supravieţuirea multora dintre bolnavi, chiar nevindecaţi.

De aceea, utilitatea ca indicator epidemiometric a mortalităţii prin tbc s-a redus, fiind acum necesare detalii ca: vârsta în momentul decesului, intervalul dintre diagnostic şi deces sau situaţia bacteriologică a bolnavilor premergător decesului. Depinde de consemnarea corectă a cauzei de deces în evidenţele statistice primare (certificate de deces).

Figura 1 ilustrează dinamica mortalităţii prin tuberculoză în România în ultima jumătate de secol, perioadă în care sunt disponibile date relativ coerente.

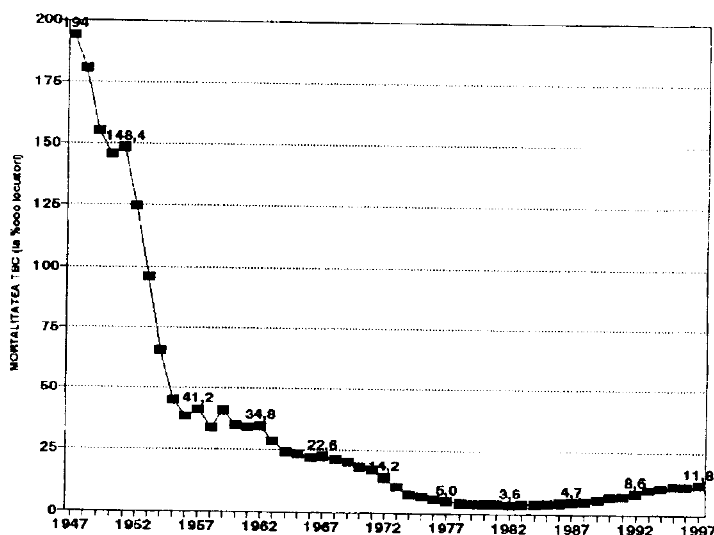


Fig. 1. – Mortalitatea prin tuberculoză în România în ultimii 50 de ani.

După o primă perioadă de scădere rapidă a mortalităţii, de la aproape 200 %ooo în anul 1947, la valori sub 100 %ooo începând cu anul 1953 şi sub 25 %ooo începând cu anul 1964, mortalitatea a înregistrat o scădere lentă dar relativ constantă până în anul 1982, când s-a atins cea mai redusă valoare (3,6 %ooo) din ţara noastră.

După acest an are loc o inversare a dinamicii cu valori care depăşesc 10 %ooo în anul 1993 şi ating 11,8 %ooo în 1997, similar valorii din anul 1973, ceea ce poate fi interpretat ca un regres cu aproximativ 25 de ani.

Figura 2 prezintă mortalitatea prin tuberculoză în anul 1995 în profil teritorial (pe judeţe) şi în funcţie de sex. Ea permite să se identifice diferenţele mari la nivel teritorial, mortalitatea de 11,3 %ooo la nivel naţional (în centrul graficului: „RO“) reprezentând media ponderată dintre valori ale mortalităţii care acoperă intervalul de la 21,1 %ooo (judeţul Giurgiu: „GR“ în

extremitatea stângă a figurii) la 4,0 %ooo (judeţul Sibiu: „SB" în extremitatea dreaptă, judeţele fiind aranjate în ordine descrescătoare a valorilor mortalităţii tbc).

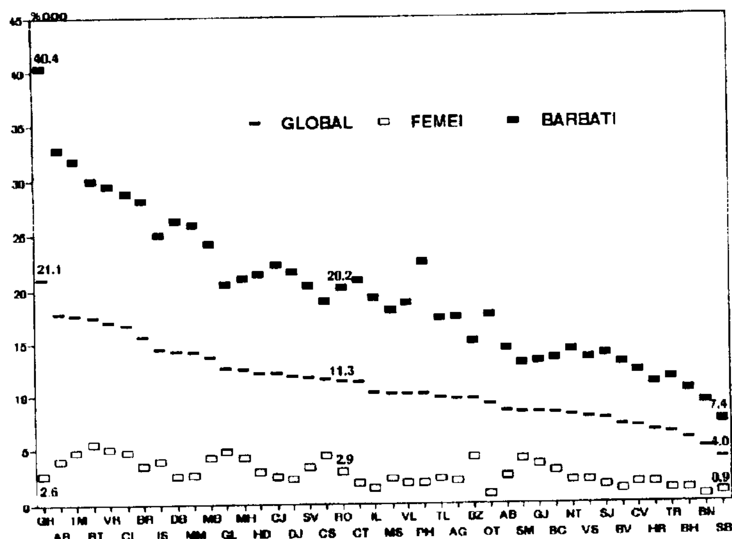


Fig. 2. – Mortalitatea prin tuberculoză în judeţele din România, 1995 (global şi pe sexe).

Acelaşi grafic demonstrează şi diferenţe mari în funcţie de sex, mortalitatea prin tuberculoză fiind semnificativ mai mare la bărbaţi; astfel mortalitatea se distribuie pe o scară de valori cuprinsă între 40,4 %ooo (judeţul Giurgiu) şi 7,4 %ooo (jud. Sibiu), cu o medie naţională de 20,2 %ooo. La femei valorile sunt net mai reduse, media naţională (2,9 %ooo) ponderând valorile pe o scară de la 5,5 %ooo (judeţul Botoşani: BT) la 0,6 %ooo (judeţul Bistriţa-Năsăud: BN).

Incidenţa, numită şi morbiditate, este numărul de îmbolnăviri şi reîmbolnăviri apărute în interval de un an într-un anume teritoriu, exprimate ca proporţie la %ooo locuitori. Cum, în cele mai multe situaţii, momentul exact al îmbolnăvirii nu poate fi precizat, indicatorul se bazează pe proporţia de cazuri noi şi readmise *declarate* în anul calendaristic respectiv.

Incidenţa se calculează separat pentru:

– cazurile pozitive în microscopie (mari eliminatori de germeni şi principalele surse de contagiune în practică);
– cazurile confirmate bacteriologic numai prin culturi;
– cazurile de tuberculoză pulmonară neconfirmată bacteriologic;
– cazurile de tuberculoză extrapulmonară;
– cazurile de reîmbolnăvire (recăderi).

Detalierea în funcţie de sex, grupe de vârste şi analiza comparativă în diverse teritorii sau de la un an la altul oferă multe informaţii esenţiale pentru deciziile de sănătate publică.

Figura 3 prezintă valorile incidenţei tuberculozei în anul 1996, în 50 % din cele 51 ţări ale regiunii Europa a OMS (datele pentru Georgia nu au fost incluse în grafic deoarece ele reflectă probabil prevalenţa bolii în anul 1996).

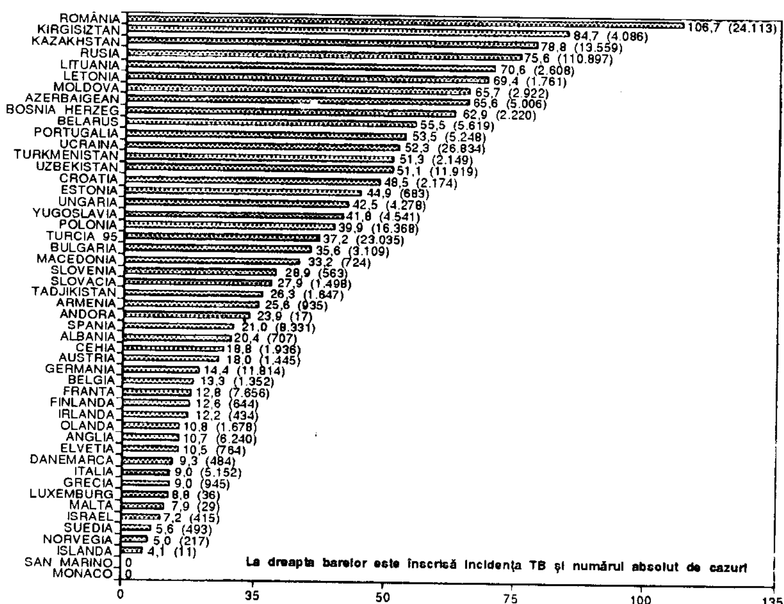


Fig. 3. – Incidenţa tuberculozei în România şi în alte ţări ale regiunii Europa a OMS, 1996.

În cele 51 de ţări ale acestei regiuni au fost declarate în anul 1996 un număr de 315 892 cazuri de tuberculoză (8,3 % din totalul de 3 805 063 declarate pe plan mondial, în acelaşi an, la OMS).

Incidenţa a fost sub 20 %ooo în 21 ţări industrializate din vestul continentului (plus Cehia şi Israelul) şi a avut valori superioare în 29 de ţări din estul regiunii (plus Spania şi Portugalia). Dintre acestea, în 8 ţări incidenţa a depăşit 50 %ooo iar în România a depăşit 100 %ooo.

Dacă în 11 din ţările industrializate din vestul Europei incidenţa tuberculozei a avut valori foarte mici (sub 10 la %ooo în anii 1995 şi 1996), în estul regiunii, în special în ţări din fosta Uniune Sovietică (unde realitatea endemiei este recunoscută abia acum), valorile incidenţei depăşesc adesea 50%ooo.

România ocupă un loc aparte, ea figurând constant cu una din cele mai ridicate valori de-a lungul ultimilor 50 ani. În celelalte continente, valorile incidenţei tuberculozei sunt mari, cu toate dificultăţile de identificare şi notificare a cazurilor.

Cea mai ridicată incidenţă se înregistrează în Africa (270 %ooo locuitori), deşi, ca număr absolut de îmbolnăviri, Asia de sud-est (1 380 341 cazuri în 1995 şi 1 481 017 cazuri în 1996) şi vestul Pacificului (774 850 cazuri în 1995 şi 940 336 cazuri în 1996) ocupă în prezent primul loc (datorită densităţii foarte mari a populaţiei).

Figura 4 ilustrează scăderea constantă, durabilă şi amplă a incidenţei tuberculozei în România între anii 1950 şi 1978: de la 492,7 la 67,9 %ooo locuitori (de 7,25 ori, adică o reducere la 13,8 % din valoarea iniţială). De notat că începând cu anul 1961 în incidenţă sunt incluşi şi bolnavii readmişi în evidenţă.

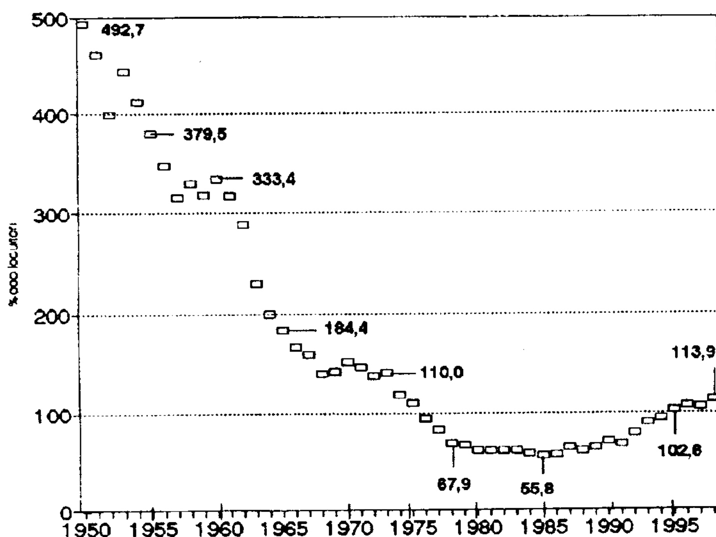


Fig. 4. – Dinamica incidenţei tuberculozei în România între 1950-1998.

Cea mai redusă valoare a fost înregistrată în anul 1985: 55,8 %ooo.

Figura 5 prezintă dinamica incidenţei tuberculozei în România în ultimii 15 ani, separând incidenţa cazurilor noi şi a recidivelor. Este evidentă creşterea proporţională a ambelor componente ale incidenţei globale în intervalul reprezentat, ceea ce aduce incidenţa anului 1998 la un nivel similar anului 1976 (recrudescenţă a endemiei tuberculoase).

În figura 6 este prezentată amploarea variaţiei incidenţei în profil teritorial, folosind pentru exemplificare valorile anului 1997. Judeţele fiind ordonate în ordine crescătoare a incidenţei, se vede că evantaiul valorilor se întinde de la 32,9 %ooo în judeţul Covasna până la 141,6 Giurgiu. Această distribuţie justifică programe teritoriale diferenţiate pentru controlul tuberculozei şi priorităţi în funcţie de nivelul endemiei.

În figura 7 este prezentată incidenţa tuberculozei în funcţie de vârstă şi sex. S-a ales, pentru exemplificare, situaţia din România în anul 1997. Se

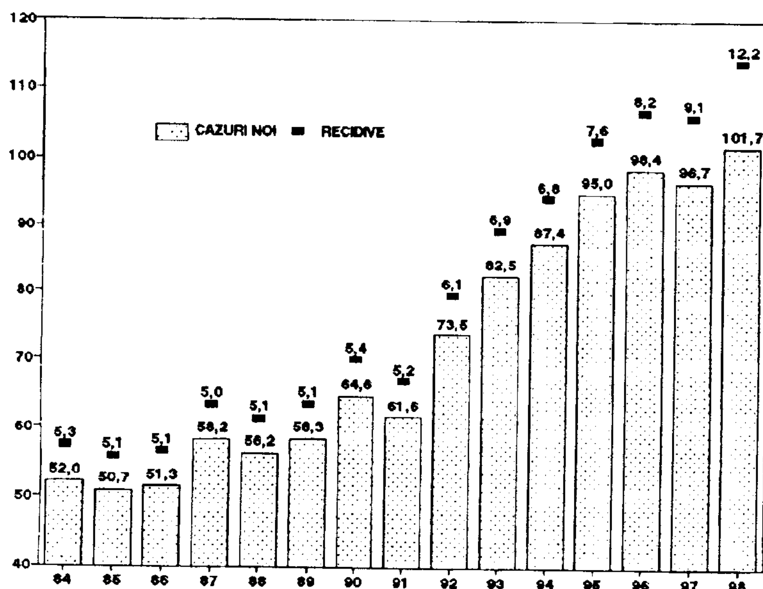


Fig. 5. – Incidenţa cazurilor noi şi readmise în România în ultimii 15 ani (1984-1998).

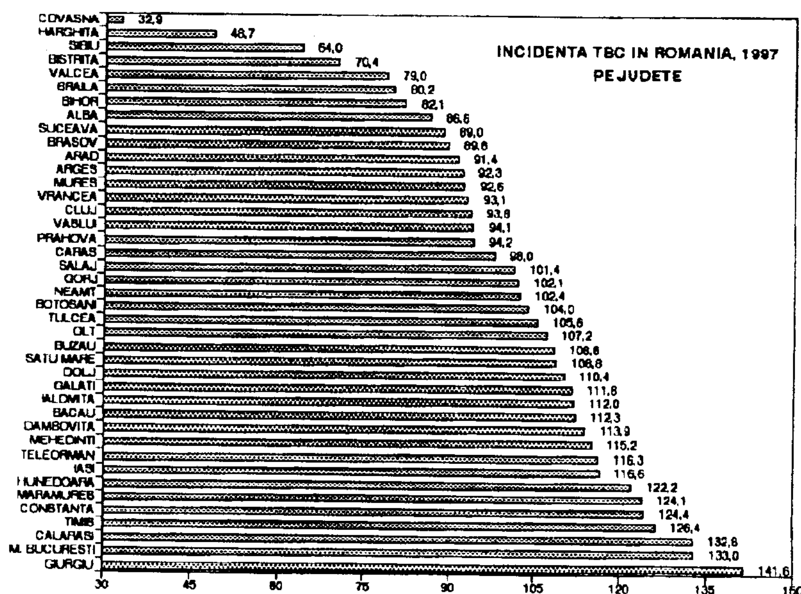


Fig. 6. – Incidenţa tuberculozei în profil teritorial în 1997.

constată valori similare la ambele sexe până la pubertate. După aceasta, incidenţa este semnificativ (de peste trei ori) mai mare la bărbaţi. Se identifică

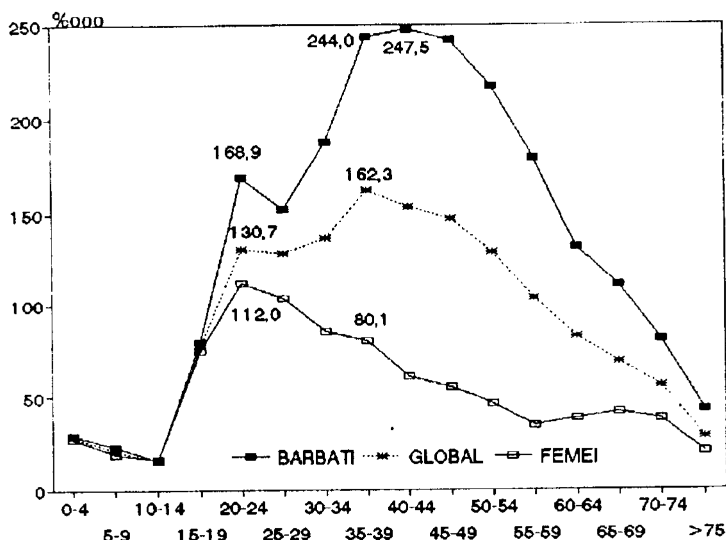


Fig. 7. – Incidenţa tuberculozei după vârstă şi sex în România, 1997.

pe grafic un prim vârf (supramorbiditate juvenilă) preponderent în cazul incidenţei la femei, la care la grupa de vârstă 20-24 ani se înregistrează cea mai înaltă incidenţă (112,0 %ooo).

Deşi un croşet de incidenţă este prezent în anul 1997 la această grupă de vârste şi la bărbaţi (168,9 %ooo), la aceştia incidenţa atinge cele mai ridicate valori la vârstele la maximă activitate socială (35-50 ani), cu o incidenţă de 247,5 %ooo la grupa 40-44 ani.

Este evident caracterul de medie ponderată care caracterizează incidenţa globală.

Profilul în funcţie de vârstă al incidenţei prezentat mai sus este caracteristic ţărilor cu endemie mare (peste 20 %ooo), la care patogenic îmbolnăvirile apar preponderent ca urmare a unor numeroase infecţii recente.

În celelalte ţări, incidenţa creşte progresiv cu vârsta şi atinge valorile cele mai mari la bătrâni (tuberculoze de reactivare a unor infecţii foarte vechi).

În figura 8 este prezentată incidenţa surselor în anul 1996, în Europa. Prima cifră din dreapta coloanei fiecărei ţări reprezintă numărul absolut de surse (cazurile de tuberculoză a aparatului respirator pozitive microscopic – marii eliminatori de bacili). După semnul egal este notată densitatea acestor surse la 100 000 locuitori (incidenţa). În fine, în paranteză este înregistrată incidenţa globală a tuberculozei în anul respectiv.

Compararea valorilor marcate în grafic ilustrează pregnant gravitatea endemiei din ţara noastră atât prin numărul mare de cazuri sursă (peste 11 000) cât şi prin ponderea pe care acestea o reprezintă în incidenţă.

Prevalenţa tuberculozei reprezintă numărul de cazuri de tuberculoză (conform unei anume definiţii sau îndeplinind anumite criterii) existente într-o

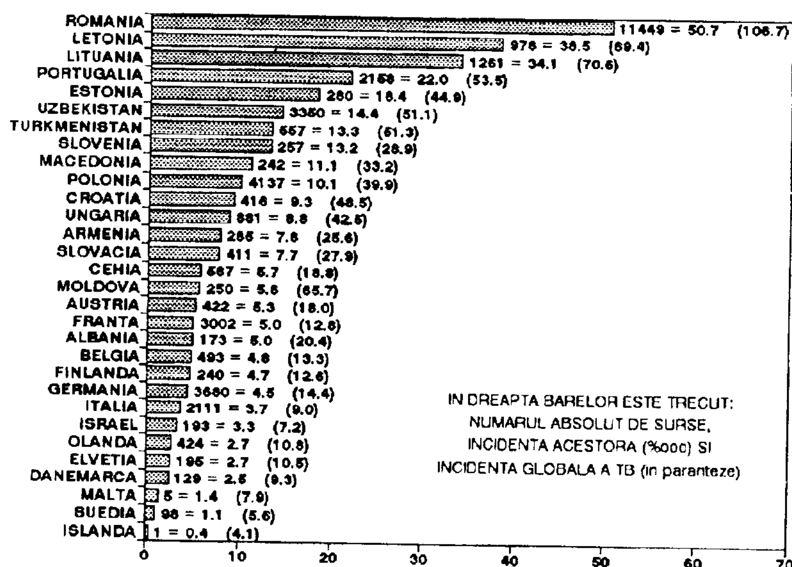


Fig. 8. – Incidenţa surselor de contagiu în ţările regiunii Europa, în anul 1996.

populaţie *la un moment anume*; se exprimă la 1 000 de locuitori. Dat fiind că tuberculoza este o boală cu evoluţie cronică, pe o durată care depăşeşte un an calendaristic prevalenţa este mai mare decât incidenţa, într-un raport care variază cu eficacitatea tratamentelor administrate şi cu criteriile adoptate pentru diagnosticul de „bolnav vindecat".

Prevalenţa cazurilor pozitive (mai ales a celor pozitive în microscopie) reflectă mai corect decât incidenţa mărimea rezervorului principal al endemiei într-un teritoriu. În prevanţă se regăsesc toate cazurile (noi şi readmise) din incidenţa anului respectiv plus un surplus variabil de cazuri din incidenţa anilor anteriori. Raportul dintre prevalenţă şi incidenţă reflectă gradul de acoperire şi eficienţa chimioterapiei în anii precedenţi.

În ţările în care declararea tuberculozei nu este obligatorie sau nu există un sistem de raportate şi evidenţă statistică bine pus la punct, anchetele de prevalenţă (efectuate periodic pe eşantioane reprezentative de populaţie) sunt singura modalitate de a obţine informaţii despre amploarea endemiei tuberculoase şi detalii despre distribuţia ei în diferite subgrupuri din populaţie.

În ţările cu un sistem de depistare, raportare şi urmărire a bolnavilor relativ bine stabilit (cum este şi ţara noastră), prevalenţa tuberculozei poate fi uşor determinată prin „bilanţul" dintre influxul de cazuri (nou depistate, readmise în evidenţă sau imigrate în teritoriu) şi „efluxul" de bolnavi (prin deces, vindecare sau mutare din teritoriu).

Indicatorii epidemiometrici bazaţi pe testul tuberculinic. a) *Prevalenţa infecţiei.* Reprezintă proporţia de reactori (teste tuberculinice pozitive ca urmare a unor primoinfecţii naturale) la suta de persoane de o anumită vârstă,

testate. Prevalenţa infecţiei cumulează rata anuală de infecţii realizate în cohorta respectivă pe parcursul anilor de viaţă. Dacă riscul anual de infecţie a fost constant, el poate fi apreciat împărţind prevalenţa infecţiei la vârsta cohortei analizate. Se poate determina numai la populaţia (sau pe eşantioanele) care nu au fost niciodată supuse BCG. Prevalenţei infecţiei la diferite grupe de vârste permite o apreciere a mecanismelor de ftiziogeneză a îmbolnăvirilor la respectivele grupe de vârste.

b) *Riscul anual de infecţie (incidenţa infecţiei):* reprezintă proporţia din populaţie (procentual) care a fost infectată (sau reinfectată) cu bacilul tuberculozei în decurs de un an. Numit şi „rata anuală de infecţie" sau „risc anual mediu de infecţie tuberculoasă (RAI)" este considerat cel mai fidel indicator epidemiometric pentru nivelul şi dinamica unei endemii tuberculoase. Pentru stabilirea valorii acestui indicator în teritorii în care se aplică pe scară largă vaccinarea BCG, este obligatorie existenţa unui eşantion reprezentativ de populaţie infantilă exclus cel puţin în primii 6-7 ani de viaţă de la administrarea vaccinului BCG.

Determinarea riscului mediu anual de infecţie tuberculoasă se poate face printr-o metodă directă sau indirect.

Metoda directă constă în retestarea tuberculinică a aceluiaşi grup de persoane după un interval definit de timp (1, 2 sau mai mulţi ani), stabilindu-se proporţia persoanelor la care s-a înregistrat o conversie (viraj) tuberculinic în intervalul dintre cele 2 testări şi raportând-o la intervalul dintre testări. Este expusă erorilor legate de repetarea testării: variaţii de tehnică în efectuarea şi citirea testului şi amploarea efectului booster al celei de a doua testări. Metoda are avantajul de a putea fi utilizată simultan atât pentru stabilirea valorii indicelui epidemiometric, cât şi pentru identificarea persoanelor infectate în vederea aplicării unor măsuri profilactice adecvate şi a fost utilizat sub formă de campanii, pe scară largă, după cel de al doilea război mondial. Dificultatea fundamentală este necesitatea unui număr mare de subiecţi care trebuie retestaţi „în totalitate" la un interval „definit" de timp. De exemplu, un RAI de 1% înseamnă surprinderea a 100 viraje tuberculinice într-un grup de *10 000 subiecţi, retestaţi integral la o dată precisă* cu mai puţin de 450 absenţi sau rezultate neinterpretabile la o a doua testare.

Metoda indirectă constă în stabilirea RAI mediu în anume ani calendaristici, pe baza prevalenţei infecţiei la anumite vârste, în ani calendaristici diferiţi. Pentru a stabili RAI pe baza seriilor de date privind prevalenţa infecţiei sunt necesare calcule complexe, care au în vedere atât variaţia riscului în funcţie de vârsta subiectului (după o anumită vârstă şi în funcţie de sexul acestora), cât şi modificările riscului de la un an calendaristic la altul.

În prezent sunt disponibile metode simplificate de determinare utilizând tabele cu valori precalculate.

În ţara noastră, datorită aplicării pe scară naţională a vaccinării BCG, determinarea acestui risc nu poate fi încă efectuată.

Surse ocazionale de contagiu: patogenitatea bacilului tuberculozei pentru animale. Bacilii tuberculozei mamiferelor (*M. tuberculosis, M. bovis, M. africanum*) determină îmbolnăviri la o largă varietate de mamifere, dintre

care unele specii domestice sau sălbatice pot constitui rezervoare sau surse de infecţie pentru om.

Deşi patogenitatea lor diferă în funcţie de specie, la cele mai multe specii (om, alte primate, unele copitate sălbatice) boala produsă de speciile complexului *M. tuberculosis* se manifestă similar, agentul cauzal neputând fi determinat prin aspectul morfo- sau histopatologic, ci numai bacteriologic.

Tuberculoza bovideelor. Înainte de introducerea programelor de control şi eradicare a tuberculozei la bovidee, prevalenţa infecţiei era foarte mare (50%); ea continuă să fie importantă încă în unele zone din Africa şi America de Sud, în timp ce în majoritatea ţărilor din Europa şi America de Nord se înregistrează numai ocazional epizootii.

Agentul cauzal este cel mai ades *M. bovis*, care se transmite, *mai probabil pe cale digestivă*, prin apă sau hrană contaminate (secreţiile bronşice ale bovideelor sunt uzual înghiţite; bacilii se elimină cu fecalele contaminând solul, hrana şi apa). Este posibilă şi transmiterea *pe cale aeriană*; bacilul a fost izolat din secreţiile nazale la bovidee tuberculin-pozitive; în cazurile cu leziuni pulmonare progresive, în stadii avansate, bovideele prezintă dispnee şi tuse. Transmiterea congenitală sau prin alăptare (dat fiind existenţa de leziuni genitale, uterine sau mamare la animale bolnave) nu poate fi ignorată, dar este incidentală.

Boala evoluează asimptomatic până în stadii finale, astfel încât diagnosticul se bazează pe pozitivitatea testului tuberculinic (injectare în plica caudală sau în zona cervicală) urmată de identificarea bacilului în fecale sau în leziuni.

Tuberculoza porcinelor. Poate fi consecinţa infecţiei pe cale digestivă cu *M. tuberculosis*, care determină localizări ganglionare relativ limitate (cu focare de cazeificare în ganglionii submandibulari sau mezenterici).

M. bovis determină leziuni progresive, porcul fiind considerat cel mai susceptibil animal domestic faţă de îmbolnăvirea cu *M. bovis*; ele se localizează ganglionar (abdominal şi/sau toracic), pulmonar şi hepatosplenic. *M. avium* poate determina infecţii similare ca manifestări cu *M. tuberculosis* (cu leziuni limitate ganglionar).

Caii sunt relativ rezistenţi, deşi pot fi infectaţi atât cu *M. tuberculosis* cât şi cu *M. bovis*, numai ultimul tip de bacil determinând boală, cu localizări în ganglionii mezenterici, ficat, mai rar splină, plămân, rinichi.

Ovinele şi caprinele domestice sau sălbatice pot fi infectate cu *M. tuberculosis*, dar fiind relativ rezistente nu se îmbolnăvesc. Infecţiile cu *M. bovis* sau *M. avium* determină, pornind de la adenopatii mezenterice prin infecţie pe cale digestivă, leziuni evolutive cu localizări multiple: ganglionare, pulmonare şi hepato-splenice, prin diseminare.

Felinele, atât pisicile cât şi felinele mari în captivitate, răspund la infecţia micobacteriană similar caprinelor şi pot fi eventual surse de contagiu pentru alte animale sau om.

Caninele au susceptibilitate similară omului, se infectează pe cale aeriană sau digestivă atât cu *M. tuberculosis* cât şi cu *M. bovis*, realizând leziuni de tip exsudativ, localizate în plămâni, ficat, rinichi, rar în pleură sau peritoneu.

ETIOLOGIA TUBERCULOZEI

Bacilul tuberculozei. A fost identificat de Koch în 1882 şi este acum numit *Mycobacterium tuberculosis*. Este inclus taxonomic, alături de un numeros grup de alte specii strict patogene, oportuniste sau exclusiv saprofite, în genul *Micobacteria*, din familia *Mycobacteriaceae* a ordinului *Actinomicetales*.

În tabelul I sunt prezentate diferitele familii ale ordinului *Actinomicetales*, genurile care compun aceste familii, precum şi unele dintre speciile acestora, selecţionate pentru frecvenţa mai mare cu care sunt izolate de la bolnavi. Este consemnată de asemenea denumirea bolilor datorate acestor germeni.

TABELUL I

Ordinul Actinomycetales

Familia	*Genul*	*Specii*	*Imbolnăvirea la om*
Actinomycetaceae	*Actinomyces* *Arahnia*	*A. israeli* *A.propionica*	*Actinomicoze*
Mycobacteriaceae	Micobacteria	*M. tuberculosis* *M.kansasii* *M.leprae*	Tuberculoza Micobacterioze Lepra
Nocardiaceae	Nocardia Micropolispora	*N.asteroides* *M.faeni*	Nocardioze Alveolite alergice
Thermoactinomycetaceae	*Thermoactinomyces*	*T.vulgaris*	Alveolite alergice
Thermomonosporaceae	*Thermomonospora*		Alveolite alergice
Streptomycetaceae	*Streptomyces*	*S.albus*	Actinomicoze

Speciile genului Micobacteria, denumite curent micobacterii, au în comun următoarele caractere:

- sunt bacili subţiri, drepţi sau uşor încurbaţi;
- imobili (nu au flageli, fimbriae sau pili);
- nu formează endospori, spori sau capsulă;
- sunt slab grampozitivi;
- sunt acid-alcoolo-rezistenţi (AAR);
- se multiplică lent, adică au un timp de generaţie neobişnuit de lung.

Acid-alcoolo-rezistenţa are caracter definitoriu pentru genul *Mycobacterium*, deşi este ocazional întâlnită în grade variate, la specii din genuri înrudite: *Nocardia*, unele corynebacterii, la spori bacteriani ori fungici. Ea reflectă atât dificultatea de colorare, cât şi cea de a-i decolora ulterior cu un amestec de acid-alcool. Se datorează structurii peretelui celular cu permeabilitate redusă faţă de pătrunderea sau extragerea prin difuziune a diverselor molecule: coloranţi de tip anilinic sau substanţe pentru sinteza citoplasmatică necesară creşterii şi diviziunii celulare. Se explică astfel printr-un anume grad de „impermeabilitate" şi ritmul lent de multiplicare specific micobacteriilor.

Acid-alcoolo-rezistenţa depinde de integritatea peretelui celular, nu de viabilitatea celulei; bacilii „morţi" conservă AAR. Se explică astfel rezultatele bacteriologice de tip *frotiu pozitiv – cultură negativă*: bacili identificabili microscopic dar incapabili de a se multiplica pe mediile de cultură. Aceşti bacili *non-viabili* limitează utilitatea examenului microscopic în aprecierea evoluţiei tuberculozei sub tratament.

Timpul de generaţie este intervalul mediu între două diviziuni celulare succesive, apreciat prin timpul necesar pentru dublarea numărului de germeni la o populaţie bacteriană în condiţii optime de multiplicare, adică în faza de multiplicare logaritmică. El este semnificativ mai lung la micobacterii decât la toate celelalte specii bacteriene, fiind de 18-24 ore pentru *M. tuberculosis* (la care primele colonii identificabile cu ochiul liber pe mediul de cultură apar după minim 21 zile de la inoculare) şi de 4-5 ore la micobacterii saprofite „cu creştere rapidă", care dezvoltă colonii în interval de 4-7 zile de la inoculare, în timp ce flora bacteriană comună (germenii piogeni) se multiplică la 15-30 minute.

Clasificarea micobacteriilor. Numele genului *Mycobacteria* vine de la *Myces* = ciupercă, mucegai şi *bacterion* = bastonaş în lb. greacă. A fost propus de Lehmann şi Newman în 1896 (având în vedere aspectul de „peliculă de mucegai" sub care apare cultura de *M. tuberculosis* pe mediul lichid) pentru a reuni agenţii cauzali ai leprei şi tuberculozei (numiţi la acea vreme *Bacterium leprae* şi *B. tuberculosis*). De atunci au fost identificate peste 50 noi specii, marea majoritate saprofite, multiplicându-se în mediul înconjurător în special în ape, mlaştini, pe soluri umede sub strat de muşchi sau frunze moarte etc.

Genul *Mycobacteria* (tabelul II), unicul gen al familiei *Mycobacteriaceae*, este constituit preponderent din specii saprofite multiplicându-se liber

TABELUL II

Genul Mycobacteria

Micobacterii cu creştere lentă:
- Specii strict patogene[1]
  - Complexul M. tuberculosis
    - * M. tuberculosis
    - * M. bovis
    - * M. africanum
  - *M. leprae*
- Grup: fotocromogene
  - *M. kansasii*
  - *M. marinum*
  - *M. simiae*
  - M. asiaticum
- Grup: scotocromogene:
  - *M. scrofulaceum*
  - *M. szulgai*
  - M. gordonae

TABELUL II (*continuare*)

- Grup: necromogene
  - Complexul M. avium
    - * *M. avium*
    - * *M. intracellulare*
    - * M. paratuberculosis
    - * M. lepraemurium
  - *M. ulcerans*
  - *M. malmoense*
  - *M. xenopi*
  - M. gastri
  - M. shimoidei
  - M. haemophilum
  - Complex M. terrae

Micobacterii cu creştere rapidă:

- Grup I noncromogene:
  - *M. fortuitum*
  - *M. chelonei*
- Grup II termofile:
  - M. smegmatis
  - M. phlei
  - M. thermoresistibile
- Grup III scotocromogene:
  - M. flavescens etc.
- Grup IV altele:
  - M. vaccae
  - M. aurum
  - M. novum
  - M. austroafricanum
  - M. rhodesiae

[1] Celelalte grupe de micobacterii cuprind specii exclusiv saprofite sau specii facultativ patogene pentru om (oportuniste).

Speciile oportuniste majore, agenţi cauzali comuni ai micobacteriozelor, sunt tipărite în acest tabel cu caractere italice (aplecate).

Speciile oportuniste minore foarte rar (incidental, implicate ca agenţi etiologici) şi speciile saprofite (ocazional izolate din prelevate biologice, dar lipsite de semnificaţie clinică specii contaminante) sunt tipărite cu litere de rând (obişnuite). Diferenţierea dintre aceste ultime categorii este incertă şi se modifică permanent.

în mediul exterior, unele capabile să determine ocazional îmbolnăviri la om, mai ales la persoane cu deficienţe imune. Cum adesea boala determinată de ele este foarte asemănătoare clinic, radiologic şi histopatologic cu tuberculoza, bolile respective au fost numite „micobacterioze“ pentru a sublinia o diferenţă esenţială faţă de tuberculoză, micobacteriozele fiind lipsite de contagiozitate interumană. Numai câteva specii cu creştere lentă sunt strict patogene, mutiplicându-se exclusiv în organismul omului (şi al altor mamifere).

Genul are 2 subgenuri: cu creştere lentă şi cu creştere rapidă, numite în funcţie de timpul necesar apariţiei de colonii după inocularea unei sus-

pensii de micobacterii deja izolate. Timpul necesar pentru izolarea în primocultură poate fi uneori mult mai lung.

Comportamentul „oportunistic“ al unor specii obişnuit saprofite, care sunt patogene numai speculând deficienţele marcate de apărare ale organismului, este subliniat în activitatea clinică mai ales după extinderea epidemiei HIV şi este legat de dificultăţile mari în tratamentul lor. Cele mai multe din aceste specii au chimiorezistenţă naturală la multe din medicamentele disponibile. Izolarea acestor specii este dificilă, iar identificarea lor precisă necesită informaţii despre structura acizilor micolici din peretele celular, structura enzimatică sau antigenică, ori foloseşte tipajul fagic.

Morfologie şi structură. Micobacteriile sunt bacili uşor încurbaţi cu dimensiuni de 3-10 μ lungime şi 0,3-0,6 μ grosime, cu margini paralele şi extremităţi rotunjite, frecvent dispuşi în mici aglomerări (*M. tuberculosis* sub formă de „corzi şerpuite“). Deşi morfologia variază de la specie la specie, ea nu poate fi utilizată pentru identificarea speciilor deoarece variaţiile morfologice în sânul fiecărei specii legate de condiţiile de multiplicare, sunt cel puţin la fel de ample; de exemplu, dimensiunea este net influenţată de timpul de generaţie.

Micobacteriile sunt organisme pleomorfe – cu variabilitate morfologică; ocazional s-au descris forme cocoidale foarte mici (ultrafiltrabile prin filtre cu pori mai mici de 0,2 m) sau gigante, provenind din fragmentarea bacililor sau extrudate din aceştia, care pot fi considerate ca organisme potenţial autonome, capabile – în condiţii potrivite – să revină la forma bacilară standard. Sunt curent acceptate şi formele L, structuri sferice cu perete celular deficient, ne-acid-alcoolo-rezistente, forme morfologice ce apar în condiţii particulare de dezvoltare; ele sunt capabile de reversie, adică pot regenera micobacterii cu morfologie tipică dacă li se asigură multiplicarea în medii favorabile.

Toate aceste observaţii au pus problema existenţei unui ciclu vital şi a unei posibile relaţii cu supravieţuirea îndelungată a micobacteriilor în condiţii defavorabile şi reluarea multiplicării după intervale extrem de lungi.

Interiorul celulei micobacteriene – *protoplastul* – e diferenţiat în *citoplasmă* şi *corp nuclear* bine definit deşi nu este delimitat de o membrană nucleară; nu există un reticul endoplasmatic sau structuri echivalente mitocondriilor, dar se identifică organite membranoase *mesosomi, granule dense* (compuse din polifosfaţi) şi *vacuole* electron-translucide (care stochează lipide). Atunci când au dimensiuni mari, succesiunile de zone dense şi translucide determină un aspect granular sau zebrat (mai evident la *M. kansasii).*

Genomul micobacteriilor este intens studiat. S-au produs prin inginerie genetică „sonde DNA“ pentru principalele specii: *M. leprae* şi *M. tuberculosis*, cu ajutorul cărora se poate identifica o anume tulpină (definită de prezenţa unei anume secvenţe DNA cunoscute) sau evidenţia cantităţi minime de DNA micobacterian în spută, lichidul cefalorahidian, ser sau ţesuturi, ca atare, fie după o prealabilă multiplicare a lanţurilor originale prin tehnologia reacţiei de polimerizare în lanţ.

Citoplasma este limitată spre exterior de o membrană citoplasmatică care o separă de peretele celular. *Peretele celular* al micobacteriilor are cea mai

complexă structură din cele cunoscute şi un conţinut foarte înalt de lipide (60%).

Stratul cel mai intern al acestui perete este constituit din *mureină* (un peptidoglican), macromoleculă în reţea constituită din lanţuri lungi de polizaharid solidarizate de lanţuri tetrapeptidice şi *conferă celulei forma şi rigiditatea.* Este componenta peretelui responsabilă de acţiunea adjuvantă a micobacteriilor în adjuvantul complet al lui Freund şi conservă astfel de calităţi chiar dacă este fracţionată în fragmente mici, hidrosolubile.

TABELUL III

Structura micobacteriilor

1. *Protoplast*
   - Citoplasma
     - granule dense (polifosfaţi)
     - vacuole translucide (lipide)
   - Corp nuclear (fără membrană)
   - Membrana citoplasmatică
2. *Perete celular* cu trei straturi:
   - *Mureina:* un peptidoglican, format din lanţuri lungi de polizaharid (polimer de *acid N-glicolil muramic,* alternând cu *N-acetil glucozamină)* solidarizate de tetrapeptide (*L-alanină, D-isoglutamină, acid meso-diaminopimelic şi D-alanină)*
   - *Un strat format din arabinogalactan + acizi micolici + sulfolipide + cord factor*
   - *Micozide: peptidoglicolipide şi fenolglicolipide.*

În exteriorul stratului de mureină se află un strat de *arabinogalactan* ancorat de câte una din fiecare 10 molecule de acid N-glicolil muramic ale stratului precedent şi prezentând spre exterior o împletitură densă de molecule de acizi micolici inseraţi la împletitura de arabinogalactan prin legături covalente cu moleculele glucidice de arabinoză ale acestuia.

Între extremităţile libere ale lanţurilor de acizi micolici, în partea opusă inserţiei lor în reţeaua macromoleculară de arabinogalactan, se află 2 clase importante de lipide, ambele conţinând dizaharidul trehaloză; sulfolipidele (combinaţii de acid micoserosic şi trehaloză) şi cord factorul (dimicolat trehaloza).

Cel mai extern strat al peretelui celular este alcătuit de o împâslitură de filamente de lipide numite *micozide*, identificabile la microscopul electronic, cu rol biologic important: sunt specifice speciilor şi chiar tulpinilor de micobacterii, determină morfologia coloniilor, uneori virulenţa, servesc ca locus receptor pentru bacteriofagi, şi sunt determinanţi antigenici esenţiali. Pot fi considerate analoage structural şi funcţional antigenelor O ale enterobacteriilor gramnegative. Grosimea stratului de micozide este mare la speciile de micobacterii patogene adaptate la parazitism celular, la care asigură protecţie faţă de enzimele lizozomale din celulele fagocitare ale gazdei parazitate.

Structura antigenică. Antigenele micobacteriene sunt în mod extensiv studiate pentru identificarea sau clasificarea speciilor şi pentru utilitatea clinică în diagnosticul infecţiei/îmbolnăvirii cu micobacterii. Ele pot fi clasificate în *antigene solubile* (citoplasmatice) şi *antigene insolubile,* legate de lipidele peretelui celular.

Antigene solubile. Dacă componentele obţinute din celule micobacteriene distruse prin ultrasonare sunt analizate din punct de vedere imunologic în contact cu un antiser se identifică numeroase componente antigenice, variabile ca număr în funcţie de sensibilitatea metodei de identificare utilizate. Astfel, imunoelectroforeza identifică 15 linii de precipitare, în timp ce prin imunoelectroforeza încrucişată se pot demonstra circa 90 antigene. Probabil numai o mică parte din aceste structuri antigenice sunt semnificative pentru răspunsul clinic faţă de micobacteriile integre şi vii care îl parazitează – fiind secretate ca atare de acestea – restul reprezentând artefacte.

Structura lor biochimică este variată. Antigenele solubile pot fi clasificate în 4 grupe:

Grup 1: antigene comune tuturor micobacteriilor. Un număr important din acestea pot fi identificate şi la bacterii din genul *Nocardiae*, iar câteva sunt prezente şi la membrii unor altor genuri vecine: *Corynebacterium* şi chiar *Listeria.* Ele demonstrează apartenenţa la un acelaşi trunchi evolutiv şi explică lipsa de specificitate a multor teste serologice propuse pentru tuberculoză.

Grup 2: antigene specifice micobacteriilor cu creştere lentă.

Grup 3: antigene specifice micobacteriilor cu creştere rapidă.

Grup 4: antigene specifice fiecărei specii în parte.

Antigene insolubile (aglutinine). Sunt reprezentate de componenta glucidică a micozidelor din exteriorul peretelui celular bacterian, par specifice fiecărei specii şi chiar variante (tip) de micobacterii, dar nu pot fi valorificate diagnostic pentru identificarea micobacteriilor decât în cazul acelor specii care nu aglutinează spontan.

Tuberculina. Este un amestec complex şi relativ bine standardizat de antigene micobacteriene, larg disponibil, utilizat curent pentru decelarea infecţiei tuberculoase, individual (diagnostic) sau populaţional (stabilirea prevalenţei şi incidenţei infecţiei). Pe parcursul timpului s-au utilizat următoarele preparate:

- *Old-tuberculin*, primul „antigen" micobacterian preparat de Koch (1891). Este un concentrat, obţinut prin evaporare din filtratul mediului de cultură pe care s-au cultivat până la saturare *M. tuberculosis.* Conţine un foarte bogat şi complex amestec antigenic care pe lângă multe componente antigenice specific bacilare conţine şi antigene străine, provenind din mediul de cultură, responsabile de reacţii nespecifice.
- *New tuberculin* (Koch, 1901) obţinută prin suspendarea într-un amestec de apă-glicerină a mojaratului fin de corpi bacilari uscaţi în vid.
- *PPD-S derivatul proteic purificat* – SEIBERT preparat de Seibert (1941); este preparatul obţinut prin precipitarea proteinelor din filtratul mediului de cultură veche de *M. tuberculosis*, concentrat la cald, cu soluţie 50% sulfat de amoniu. Este adoptat ca Standard Internaţional pentru PPD de tuberculină.
- *PPD-RT 23.* Este un lot (o şarjă) foarte mare de tuberculină purificată în 1958 pentru a asigura omogenitatea produsului antigenic folosit în studii epidemiologice în lumea întreagă. Din şarja iniţială se prepară diluţiile necesare (care sunt etalonate) şi se adaugă Tween 80 pentru a reduce ad-

sorbţia pe sticlă (fiolă). Se utilizează curent 2 UI/doză, echivalentul a 5 UI PPD-S.

• *Sensitine* = preparate de tip antigenic obţinute din culturi de micobacterii „atipice" (oportuniste sau saprofite) capabile să provoace reacţii cutanate mai mari la gazdele infectate cu specia din care au fost preparate, în comparaţie cu reacţia (încrucişată) provocată cu PPD. Sunt utilizate mai ales în cercetări epidemiologice.

INVESTIGAŢIA BACTERIOLOGICĂ PENTRU TUBERCULOZĂ

Investigaţia bacteriologică oferă datele esenţiale pentru diagnosticul etiologic, pentru stabilirea „evolutivităţii" şi pentru aprecierea eficacităţii tratamentului administrat. Aceste informaţii stau la baza unor indicatori epidemiologici esenţiali pentru monitorizarea evoluţiei endemiei tuberculoase şi evaluarea acţiunilor de control.

Recoltarea eşantioanelor examinate. Expectoraţia este cel mai frecvent tip de eşantion patologic examinat. Ea trebuie să conţină secreţii provenind din profunzimea arborelui traheobronşic şi să fie lipsită de substanţe cu acţiune anti-micobacteriană. Dacă pacientul expectorează, medicul trebuie să îi explice cât de important este ca eşantionul recoltat de el să conţină secreţii profunde ale arborelui bronşic, nu secreţii orofaringiene sau secreţii nazale drenate posterior. Dacă pacientul nu poate obţine spontan un eşantion potrivit de spută colectată extemporaneu sau în decurs de 24 ore, i se va explica raţiunea şi tehnica recoltării unui „eşantion matinal".

În situaţia în care nu se obţine un eşantion spontan, se indică inhalarea unor aerosoli calzi de soluţie apoasă (hipertonică) NaCl 10-15% sau recoltarea matinală a secreţiilor gastrice („aspiratul sau spălătura gastrică"), într-un recipient conţinând 100 mg Na_2CO_3.

Alte tehnici utile sunt: „spălătura bronşică" = colectarea expectoraţiei provocate de instilarea traheală a 5-10 ml soluţie călduţă de Xilină 1%, „aspiratul bronşic", obţinut cu ocazia unui examen fibro(bronho)scopic sau „lavajul bronho-alveolar".

Deoarece bacilii nu sunt eliminaţi în secreţiile bronşice într-un ritm constant, se înregistrează adeseori variaţii mari ale numărului lor de la un eşantion la următorul. Din acest motiv este necesar ca rezultatul unui „examen bacteriologic" să fie sinteza informaţiilor furnizate de o succesiune de 3 până la 5 produse. Un număr exagerat de mic de eşantioane conduce la o proporţie inacceptabilă de rezultate „fals negative", în timp ce un număr foarte mare de eşantioane favorizează „rezultate fals pozitive". Pentru suspiciunea de tuberculoză cu alte localizări eşantioanele examinate pot fi reprezentate de: lichidul cefalo-rahidian, pleural, pericardic, ascitic sau sinovial obţinute prin puncţie, urină sau sângele (hemocultura este cea mai productivă metodă pentru identificarea micobacteriilor atipice, în special la bolnavii SIDA).

Fragmentele bioptice sunt de asemenea eşantioane utile pentru identificarea bacteriologică a bacilului tuberculozei.

Examenul microscopic. Frotiul se efectuează din fragmente cu aspect de cazeum. Acestea sunt culese cu ansa (prealabil „arsă“ în flacără) din recipientul cu produs patologic, examinat pe fond negru în condiţiile unei iluminări laterale cu o o sursă puternică. Pentru a obţine un frotiu convenabil, fragmentele sunt etalate pe lamă prin strivire energică şi repetată cu ansa sub o hotă transparentă care să protejeze operatorul faţă de riscul important de infecţie pe care-l are această manevră.

Pentru produsele paucibacilare se recomandă efectuarea frotiului din sedimentul obţinut prin centrifugarea produsului ca atare (pentru specimene lichidiene: LCR, urină, lichid pleural) sau „omogenizat“ (lichefiat) în prealabil (sputa, aspiratele purulente) prin tratare cu soluţii alcaline (NaOH), acide (HCl) sau prin autodigestie („enzime lizozomale“, prezente în produs).

După uscare la temperatura camerei, frotiul este „fixat“ prin încălzire sau tratare cu alcool metilic.

Coloraţia Ziehl-Neelsen. Se face o primă colorare cu soluţie de fuxină fenolată, 10 minute la cald (se încălzeşte lama la flacără până la emisiunea intensă de vapori, evitându-se fierberea colorantului pe lamă pentru că aceasta duce la depunerea de cristale de fuxină). După îndepărtarea soluţiei de fuxină prin vărsare şi spălare, se face decolorarea frotiului cu amestec acid-alcool timp de 1-3 minute la temperatura camerei, care „extrage“ colorantul din toate elementele prezente în frotiu cu excepţia elementelor structurate „acid-alcoolo-rezistente“. După o nouă „spălare“ cu apă se face „re-colorarea“ cu albastru de metilen timp de 1-3 minute, la temperatura camerei.

Examinarea frotiului la microscop, utilizând obligatoriu obiectivul cu „imersie“, trebuie să scaneze în timp de aproximativ 10 minute, 100 câmpuri microscopice diferite, de pe toată suprafaţa frotiului.

O metodă alternativă de *colorare la rece utilizează Auramina O,* colorant „fluorescent“ care permite identificarea structurilor acid-alcoolo-rezistente prin luminiscenţa acestora în cursul examinării la microscop cu sursă de radiaţii în „ultraviolet“. Se examinează suprafeţe mai mari de frotiu, bacilii putând fi identificaţi cu un obiectiv mai mic.

Rezultatul „pozitiv“ (dacă se identifică BAAR pe frotiu) trebuie exprimat semicantitativ.

- 1-3 BAAR pe frotiu: „se repetă“;
- 3-9 BAAR pe frotiu: „se comunică cifra exactă“;
- 10-99 BAAR/100 câmpuri: (+);
- 1-9 BAAR/câmp: (++);
- 10 sau mai mulţi BAAR/câmp: (+++).

Examenul microscopic are o sensibilitate redusă: este „pozitiv“ numai la densităţi bacilare de cel puţin 10 000 BAAR/ml spută.

Specificitatea examenului microscopic este bună dacă se iau în considerare numai lamele cu mai mult de 2 BAAR pe 100 câmpuri examinate. Micobacteriile saprofite care poluează eventual frotiul pot duce la rezultate fals pozitive numai dacă se consideră ca atare lamele cu mai puţin de 3 BAAR/100 câmpuri examinate.

Utilitatea examenului microscopic pentru monitorizarea evoluţiei sub tratament este afectată de acid-alcoolo-rezistenţa cadavrelor bacilare (*„frotiu pozitiv – cultură negativă"*).

Examenul microscopic are avantajul de a furniza rapid rezultatul, este simplu, ieftin, uşor repetabil şi permite identificarea cazurilor înalt contagioase.

Cultivarea M. tuberculosis. Se utilizează curent însămânţarea pe mediu Lovenstein-Jensen. Metoda, deşi costisitoare şi pretenţioasă tehnic, are avantajul unei sensibilităţi mai bune (este pozitivă pentru inocul din eşantioane cu 10-100 bacili/ml) şi unei specificităţi mari (permit confirmarea viabilităţii bacilare, precizarea speciei şi testarea sensibilităţii la concentraţii determinate de medicamente antibacilare).

Eşantioanele obţinute aseptic pot fi inoculate direct (după concentrare prin centrifugare), cele contaminate trebuie anterior prelucrate. În cazul expectoraţiei, prelucrarea („omogenizarea") urmăreşte simultan „fluidificarea" produsului şi „decontaminarea" lui. Decontaminarea este optimă atunci când înlătură „cea mai mare parte a florei contaminate" fără a reduce semnificativ viabilitatea micobacteriilor conţinute în eşantion. Este favorizată de prelucrarea promptă a eşantioanelor sau de conservarea la frigider atunci când nu pot fi prelucrate imediat.

Tuburile cu mediu de cultură însămânţate cu suspensii ale sedimentului de centrifugare a eşantioanelor „omogenizate" în prealabil, trebuie păstrate la termostat (37°C) 21-60 zile. Ele sunt inspectate la 24 ore (pentru a înlătura tuburile pe care au apărut deja colonii ce reprezintă floră contaminată), la 7 zile (pentru a identifica coloniile prezente ca aparţinând unor specii de micobacterii cu creştere rapidă), la 21, 45 şi 60 zile (pentru a identifica prima apariţie de colonii ale *M. tuberculosis*). Un rezultat negativ se poate elibera numai după 60 zile de la inoculare. Un rezultat pozitiv se poate consemna imediat ce s-au identificat colonii cu aspect caracteristic: culoare crem (fără pigment portocaliu), aspect rugos, conopidiform al suprafeţei coloniei cu dezvoltare eugonică de tip „R" („rough"), frecventă la *M. tuberculosis;* aspect gleros, colonii netede de tip „S" („smooth"), mai frecvente la *M. bovis.*

Rezultatul pozitiv se exprimă „semi-cantitativ" conform unei convenţii:
- mai puţin de 20 colonii/tub: „se comunică cifra exactă";
- 20-100 colonii/tub: (+);
- peste 100 colonii izolate (numărabile): (++);
- colonii confluente: (+++).

Se pot obţine informaţii mai rapide dacă se examinează suprafaţa mediului cu lupa şi se raclează coloniile imature din care se efectuează frotiu examinat microscopic standard (Ziehl sau „în fluorescenţă").

O alternativă tehnică (foarte costisitoare însă) este identificarea (mai rapidă) a multiplicării micobacteriilor inoculate pe un mediu de cultură special (cu aminoacizi marcaţi radioactiv) prin măsurarea cantităţii de CO_2 marcat, degajat în cantitate proporţională cu numărul şi ritmul de diviziune al micobacteriilor prezente, cu ajutorul unor truse BACTEC.

Testarea sensibilităţii tulpinilor de micobacterii la medicamentele antituberculoase. Este o metodă foarte costisitoare, foarte laborioasă, slab standardizată pe plan internaţional, extrem de susceptibilă la minime erori de tehnicitate. Din această cauză şi pentru că informaţiile epidemiologice existente relevă o incidenţă redusă a chimiorezistenţelor primare, antibiograma nu se execută de rutină pentru tulpinile izolate de la pacienţi la prim tratament. Ea este obligatorie însă pentru tulpinile bolnavilor la care urmează să se înceapă un „re-tratament".

Testarea se efectuează prin însămânţarea unor inocule standardizate, cu densitate convenabilă şi egală de bacili, simultan pe tuburi cu mediu L.J. simplu (tuburi martor) şi pe tuburi cu mediu L.J. în care s-au încorporat (înainte de coagularea mediului) cantităţi de medicament care să asigure în mediu o concentraţie apropiată de concentraţiile medii plasmatice obţinute la bolnavi cu dozele comune.

După incubarea la termostat, interpretarea constă în raportarea numărului de colonii pe tuburile cu diferite concentraţii de medicament la numărul de colonii pe tuburile martor. Dacă raportul este de cel puţin 1%, tulpina este etichetată ca rezistentă. Nu pot fi luate în consideraţie antibiogramele la care tuburile martor s-au dezvoltat mai puţin de 50 colonii sau mai mult de 150.

Rezultate mai rapide se pot obţine cu tehnica „antibiogramă pe lamă" în care lame cu frotiuri standardizate sunt incubate 14 zile în medii lichide speciale, cu şi fără medicament, şi se identifică diferenţele de multiplicare prin fixare, colorare şi examinarea lamelor la microscop. Este şi mai puţin fiabilă decât tehnica clasică şi în plus nu se poate efectua decât pentru produsele intens bacilifere (pozitive la examen direct).

Există şi tehnologii tip Bactec pentru testarea sensibilităţii.

PATOGENEZA TUBERCULOZEI

Transmiterea tuberculozei. Ideea că tuberculoza este o boală familială, în sensul de „susceptibilitate moştenită" prevalând asupra celui de boală infecţioasă şi contagioasă (cu risc de contaminare mai mare în focarul intrafamilial), este larg răspândită în sânul populaţiei şi defavorizează depistarea precoce, la primele simptome. Trebuie promovată în populaţie, cu orice prilej, ideea că:

- Tuberculoza este o boală infecto-contagioasă cu *transmitere mai întotdeauna aeriană.*
- Principala sursă sunt bolnavii cu tuberculoză pulmonară, în special înainte ca boala lor să fi fost recunoscută şi să se înceapă un tratament eficace.
- Ei elimină în spaţiul înconjurător, mai ales (dar nu numai) prin tuse, unităţi infectante minuscule (invizibile) care sunt împrăştiate rapid în încăpere şi plutesc aproape permanent în spaţiul respectiv.
- Prin inhalarea unei astfel de particule se realizează infecţia persoanelor sănătoase coabitând acelaşi spaţiu.

Se acceptă azi ca *unitatea infectantă* este acea particulă cu dimensiuni foarte mici (*droplet nucleus*), sub 10 mm, care rezultă din uscarea rapidă în atmosferă a celor mai mici picături Pflügge. Acestea îşi reduc volumul, prin evaporarea apei, înainte de a se depune gravitaţional şi plutesc mult timp în aer, putând ajunge prin inhalare la nivelul unităţilor morfofuncţionale terminale. Numai la acest nivel, bacilii pe care eventual îi conţin se pot multiplica. Particulele mai mari se impactează în (sau sedimentează pe) covorul de mucus endobronşic şi sunt eliminate prin mecanismul de epurare – transport mucociliar.

Particulele Pflügge sunt produse şi eliminate cu ocazia expirurilor energice (tuse, strănut, râs, ţipăt, cântat etc.) şi, dacă provin de la bolnavi contagioşi, conţin un număr infim (1-3) de bacili.

Mijloace de combatere a infecţiozităţii spaţiilor locuite de bolnavii contagioşi. Viabilitatea bacililor din particulele infectante este drastic redusă de *expunerea la radiaţii ultraviolete.* Această radiaţie este unul din cele mai importante mijloace de combatere a infecţiozităţii unei incinte. Ea se poate realiza fie pe calea clasică a asigurării unei bune expuneri la radiaţia solară (prin geamuri largi, convenabil plasate), fie pe calea utilizării unor surse suplimentare de radiaţii ultraviolete – produse industrial.

O altă metodă eficientă de reducere a infecţiozităţii unei incinte este *ventilaţia amplă şi frecventă.* Ea intervine semnificativ când scăderea densităţii unităţilor infectante prin diluţie este mare. Pentru aceasta este necesară ventilarea orară a unui volum de cel puţin 6 ori mai mare decât volumul încăperii.

Infecţii „ocazionale". În contextul datelor prezentate se înţelege că un mediu infectant nu poate fi decât un spaţiu închis, unităţile infectante eliminate în spaţii exterioare nedeterminând infecţie totală datorită diluţiei infinite.

Se utilizează noţiunea de „contagiu de stradă" pentru a explica infecţii având la origine o sursă necunoscută, „poluând" alte spaţii decât cele frecventate curent de persoana infectată. În aceste situaţii trebuie să avem în vedere accesul în *spaţii închise* vizitate anterior de sursa necunoscută (mijloace de transport în comun, săli de spectacol, magazine etc.).

Se acceptă că tuberculoza este o boală infecţioasă deşi infecţia este posibilă prin inhalarea unei singure particule infectante. Experienţa practică demonstrează că este necesară o perioadă relativ lungă de contact cu o sursă eliminatoare de bacili pentru a se realiza infectarea contacţilor. Probabilitatea ca o particulă infectantă inhalată să ajungă într-un loc şi într-un context în care să fie posibilă multiplicarea eficace a bacilului transportat de ea este mai redusă decât probabilitatea de a ventila aer conţinând cel puţin o astfel de particulă.

Sursele de infecţie sunt cel mai adesea *bolnavii pozitivi în microscopie* (mai ales bolnavii cavitari), înainte de descoperirea bolii, mai exact *înainte de începerea unui tratament eficace.* Aceşti bolnavi au grade variate de contagiozitate în funcţie de frecvenţa tusei, orarul şi intensitatea acesteia, vâsco-

zitatea expectoraţiei etc. S-a demonstrat că, în timp ce în cursul respiraţiei liniştite, numărul de unităţi infectante produse de bolnavii contagioşi este foarte redus, o chintă de tuse produce până la 3 500 particule infectante, număr echivalent cu cel realizat în cursul a 5 minute de vorbire cu ton normal. Un strănut evacuează până la un milion de particule infectante.

Tusea „seacă“ şi tenace, care prin chinte intense încearcă să elimine o secreţie redusă şi vâscoasă, produce mult mai numeroase particule fine de aerosoli (chiar dacă mulţi dintre ei nu conţin bacili), decât tusea însoţită de eliminarea uşoară a unor secreţii purulente.

Contagiozitatea bolnavului se reduce dramatic curând după începerea unui tratament eficace, înainte ca tusea să dispară ca simptom, sau ca expectoraţia să se negativeze. Acest concept a fost larg acceptat după ce diferite studii (printre care cel de la Madras) au demonstrat că marea majoritate a contacţilor sunt infectaţi înainte de depistarea sursei, iar începerea tratamentului reduce drastic acest risc.

Se justifică astfel tratamentul de la început ambulatoriu sau externarea bolnavilor după primele 10 zile – 2 săptămâni de tratament, chiar dacă nu s-a obţinut negativarea expectoraţiei în acest interval.

Tot acest concept stă la baza internării şi îngrijirii bolnavilor de tuberculoză în servicii nespecializate, fără utilizarea de saloane special destinate, mai ales acolo unde frecvenţa cazurilor este prea redusă pentru a justifica costul menţinerii unor servicii specializate. Evident, când bolnavii nu pot primi un tratament eficace (cazuri cu chimiorezistenţe) sau când frecvenţa cazurilor este mare, astfel de servicii sunt necesare pentru că riscul global de contagiu creşte prin cumulare.

Transmiterea tuberculozei cu bacil bovin. Infecţiile umane cu bacili bovini au fost numeroase înainte de jumătatea acestui secol. Transmiterea infecţiei se realiza preponderent pe cale digestivă, prin lapte şi derivatele sale. Cum infecţia pe cale digestivă necesită prezenţa unor cantităţi enorme de germeni (de ordinul zecilor de mii/ml) era vorba fie de lapte provenind de la animale cu mamită tuberculoasă, fie de multiplicarea bacililor existenţi, laptele sau derivatele lui funcţionând drept mediu de cultură (ulterior colectării).

În majoritatea ţărilor răspândirea infecţiilor cu *M. bovis* s-a redus foarte mult în ultimele decenii. În Olanda, tipizarea tulpinilor de bacili izolate de la copiii cu tuberculoză au relevat că, în intervalul 1933-1939, 10% din localizările pulmonare şi 17% din cele extrapulmonare erau determinate de *M. bovis*, proporţia scăzând la 2% şi 7% între 1940-1944 (după ce în 1940 fusese legiferată obligativitatea pasteurizării laptelui) şi la 1% (respectiv 0%) între 1945-1949. În anumite regiuni el poate fi încă transmis pe cale digestivă prin lapte de vacă, capră, oaie etc. (de exemplu în unele zone rurale din Argentina *M. bovis* era implicat în 1989 de trei ori mai frecvent decât *M. tuberculosis).*

Mycobacterium bovis se poate transmite însă şi pe cale aeriană, în prezent bacilul bovin răspândindu-se ocazional prin contagiu interuman, similar cu *M. tuberculosis* şi *M. africanum.*

Edificarea leziunilor tuberculoase. Apariţia, dezvoltarea şi evoluţia tuberculozei trebuie concepute ca rezultat al unor permanente confruntări între bacilul invadator, condamnat să supravieţuiască ca specie numai dacă reuşeşte să paraziteze şi să se multiplice într-un organism gazdă şi hotărârea acestuia de a i se opune prin toate mijloacele şi cu orice risc. Războiul acesta se rezumă rar la o unică bătălie, cel mai adesea succesele şi înfrângerile alternează şi armistiţiile sau pacea riscă oricând să fie anulate. Se ajunge uneori la confruntări simultane în teritorii diferite, succesul uneia din părţi într-un teritoriu neimplicând automat succesul în toate zonele de confruntare.

Elementele componente ale leziunii tuberculoase. *Macrofagele.* Sunt celule funcţionale ale sistemului fagocitar mononuclear. Se recunosc prin dimensiunea mare: 10-20 μm în cazul celulelor circulante şi 50-200 μm pentru macrofagele tisulare. Ele au nucleul rotund sau reniform dispus central ori mai mult sau mai puţin împins excentric în cazul celulelor care au fagocitat masiv.

Formele tinere, provenite din promonocite şi progenitorii lor din măduvă, circulă aproximativ 24 ore în sânge ca monocite, migrând ulterior în ţesuturi, unde se regăsesc cu aspecte morfologice, comportamente funcţionale şi denumiri variate. Aceste forme mature păstrează capacitatea de autoreplicare, proliferând *in vitro* după stimularea cu CSF.

Macrofagele sunt celule capabile să fagociteze particule figurate (eventual antigenice) graţie mişcărilor active ale membranei celulare cu formarea a numeroase văluri hialoplasmice, sau să absoarbă sub formă de picături mici prin pinocitoză, soluţii (structuri antigenice solubile). Digestia elementelor absorbite este realizată după ce fagozomii fuzionează cu lizozomii formând fagolizozomi. Spre deosebire de PMN, degradarea materialului fagocitat de către macrofage menajează epitopii, structurile cu rol de determinant antigenic.

Macrofagele nu produc anticorpi dar joacă un rol esenţial în transmiterea informaţiei antigenice (prezentarea antigenului către limfocite); în momentul sensibilizării, cel puţin o subpopulaţie funcţională dintre ele este identificată ca „celule prezentatoare de antigen“ (APC). Ele cuplează uşor anticorpi citofili din mediu (care se fixează prin fragmentul lor Fc pe receptori specifici membranari ai macrofagelor) sau complexe antigen-anticorp-complement (care se pot cupla la receptorii membranari pentru complement).

Macrofage activate sunt celule cu metabolism intens care se recunosc prin bogăţia de lizozomi, mitocondrii, precum şi de enzime pe care aceste organite le conţin. Starea de „activare“ se datorează stimulării prin limfokine sau fagocitării de fragmente de celulă sau ţesut necrotic. Activarea permite realizarea cu eficienţă sporită a fagocitozei, digestiei intra-lizozomale (bactericidie în cazul că particulele din fagolizozom sunt bacterii), sau secreţiei extracelulare.

Funcţia secretoare a macrofagelor, ale cărei intensitate şi profil depind de gradul şi tipul de „activare“, cuprinde o varietate de:

- enzime litice (hidrolaze acide, elastaze, colagenaze, lipaze, angiotensin convertază);

◆ derivații de acid arahidonic: ciclooxigenazici (PGE_2, PGI_2, PGF, prostacicline, tromboxan) sau lipooxigenazici (leucotriene, LTB_4, LTC_4, LTD_4);

◆ monokine și alte polipeptide (TNF, IL-1, IL-6, lizozim, interferon ș.a.).

Majoritatea acestor substanțe sunt implicate în formarea, evoluția și rezorbția granulomului tuberculos.

Celulele epitelioide sunt macrofage activate, uneori organizate într-o structură asemănătoare celei epiteliale. Nucleii lor traduc prin aspectul eucromatic cu vezicule mari, o transcripție DNA foarte activă și implicit o activitate susținută de sinteză; aceasta explică rolul lor în inhibarea sau distrugerea micobacteriilor fagocitate (bacteriostază sau bactericidie) și în limitarea progresiunii bolii.

Celule gigante Langhans sunt celule epitelioide multinucleate care au fuzionat una cu alta (cel mai frecvent în jurul unui mic fragment de țesut necrozat cazeos). Nucleii lor sunt dispuși ca o coroană la periferia celulei, diferit de dispunerea grupată sau dispersată aleator care se observă la celulele gigante Langhans de tip „corp străin". Sunt interpretate ca semn de cronicitate și nu li se atribuie un rol particular în evoluția unei leziuni tuberculoase.

Limfocitele sunt celule sferice cu nucleu rotund sau ușor reniform și cromatină densă, cu citoplasmă redusă la o mică coroană perinucleară, conținând ribozomi și mitocondrii, dar nu reticulum endoplasmic.

Masa limfocitară reprezintă 1-2% din greutatea corporală și este constituită dintr-un număr de ordinul 10^{12} celule. Limfocitele poartă pe membrana lor antigenele de histocompatibilitate (la om, sistemul HLA).

În cultură celulară, sub acțiunea unor stimulanți nespecifici (fitohemaglutinină, concavalină, ser antiimunoglobulinic) sau specifici (antigene la care limfocitele fuseseră sensibilizate în organismul donor), limfocitele pierd aspectul quiescent (talia celulară crește, nucleul și citoplasma devin pironinofile traducând o activitate de sinteză intensă) corespunzător procesului de transformare blastică.

Subpopulații limfocitare. S-au identificat printre limfocite subpopulații diferind prin:

1. durată de viață: limfocite cu *viață scurtă*, care dispar după 4-5 zile și sunt înlocuite permanent cu celulele noi; limfocite cu *viață lungă*, circulând în organism multe luni după marcaj, interpretate ca fiind *suportul memoriei imunitare*;

2. participare la răspunsul imun: *limfocite B* („bone marrow dependente"), *limfocite T* („timodependente"), celule nule (limfocite fără markeri de tip B sau T), *celule K* (killer) și *celule NK* (natural killer).

Țesutul de granulație tuberculos. Este partea activă a leziunii tuberculoase. Conține macrofage tinere, monocite recent migrate, macrofage activate (celule epitelioide), limfocite, rare plasmocite, câteva polimorfonucleare, capilare, limfatice și fibre reticulare. În timp se adaugă fibroblaști și colagenul pe care aceștia il produc. Arii de necroză cazeoasă și un număr redus sau mare de bacili sunt frecvent întâlnite, în funcție de gradul de rezistență al organismului gazdă.

Cazeumul reprezintă zone de necroză specifică leziunii tuberculoase, relativ omogene, de culoare alb-gălbuie, bogate în lipide şi proteine provenind din bacilii şi celulele (predominant macrofage) distruse. Cazeumul este avascular, iar vasele adiacente sunt trombozate. Are un pH acid, concentraţii foarte joase de oxigen şi, probabil, conţine produşi de metabolism toxici, ceea ce explică de ce în cazeum numărul de bacili este foarte redus şi multiplicarea lor este aproape abolită. Focarele de necroză cazeoasă se pot calcifica şi chiar osifica.

Constituirea leziunilor iniţiale în infecţia tuberculoasă. *Inhalarea unei unităţi infectante* de o persoană duce uneori la depunerea micobacteriilor pe suprafaţa alveolară, alteori poate fi exhalată. Bacilii dintr-o astfel de particulă pot fi genetic şi fenotipic foarte virulenţi sau, din contră, cu viabilitate alterată. Odată fagocitaţi de un macrofag alveolar, ei reuşesc să se multiplice sau sunt distruşi, aceasta reflectând raportul existent în acel moment între virulenţa respectivilor bacili şi rezistenţa naturală a organismului gazdă.

În general, rezistenţa opusă iniţial de organismul gazdă este limitată: fagocitarea de către polimorfonucleare este ineficientă. Macrofagele, deşi fagocitează aceşti bacili, nu sunt capabile să-i distrugă şi uneori nici să împiedice multiplicarea lor, aceasta având drept consecinţă distrugerea macrofagului gazdă.

Se edifică treptat un focar pneumonic a cărui amploare este direct proporţională cu durata acestei etape de multiplicare relativ nestânjenită a germenilor. Un număr din ce în ce mai mare de bacili ajung pe cale limfatică în ganglionii loco-regionali unde-şi continuă multiplicarea. Probabil proporţional cu numărul micobacteriilor existente în aceste leziuni iniţiale, un număr variabil de bacili ajung în circulaţia venoasă dreaptă prin canalul toracic şi embolizează apoi în filtrul capilar pulmonar, realizând micro-diseminări – mai frecvent în zonele apicale, aflate în repaus ventilator.

În funcţie de durata şi amploarea acestei bacteriemii în circulaţia dreaptă, un număr variabil de micobacterii pot scăpa filtrului capilar pulmonar şi, pe calea circulaţiei sistemice, pot determina *însămânţarea micobacteriană a celorlalte organe şi ţesuturi.* Ambele tipuri de bacilemii sunt oculte clinic.

Într-un interval de timp variabil (în medie 6-8 săptămâni, dar cu variaţii individuale ample, de la 2-12 săptămâni), reacţia organismului gazdă se modifică esenţial prin *apariţia răspunsului imun.* Acesta se traduce prin pozitivarea testului tuberculinic (viraj) care este cea mai precoce dovadă clinică a realizării infecţiei, adică a multiplicării cu succes în organismul gazdă a bacilului până la un nivel care asigură o încărcătură antigenică sensibilizantă.

Odată cu instalarea răspunsului imun, numărul de limfocite şi mai ales de macrofage mobilizate local, în toate zonele de prezenţă a micobacteriilor sau a antigenelor specifice creşte dramatic, printr-un proces de amplificare în cascadă (datorită limfokinelor eliberate de limfocitele T imune). Simultan, capacitatea de formare de fagolizozomi cu eficienţă micobacteriolitică a macrofagelor activate imun devine semnificativă şi adesea suficientă pentru a opri multiplicarea şi chiar a liza micobacteriile fagocitate.

În consecinţă, procesul de multiplicare al micobacteriilor este cel mai adesea oprit, iar aspectul histopatologic al focarelor se modifică. Astfel, din focare pneumonice bogate în exsudat fibrinos, cu densitate moderată de variate celule inflamatoare şi număr mare de bacili, ele devin focare de infiltraţie celulară densă cu predominanţă macrofagică, cu celule epitelioide şi celule Langhans.

La periferia acestor aglomerări celulare se află o coroană de limfocite, eventual înconjurată de fibroblaşti. Densitatea micobacteriană în leziuni este mult redusă, iar accesul spre sistemul vascular limfatic sau sanguin este blocat. Adeseori, mai ales în focarele de dimensiuni mai mari, se constată zone centrale de necroză cazeoasă.

În timp, focarele se remaniază fibros, zonele cazeificate se pot calcifica, puţini din bacilii existenţi supravieţuiesc (sub forma unor bacili *„dormanţi“*, mai ales în minifocarele din zone bogat vascularizate şi oxigenate (zonele apicale ale lobilor superiori şi inferiori pulmonari, parenchimul renal, zonele cartilagiilor de creştere ale oaselor lungi). În acelaşi timp în alte localizări (aproape totdeauna coexistente: focare hepatice, splenice sau în măduva osoasă) micobacteriile sunt constant eradicate.

Tipuri elementare de leziuni tuberculoase în plămân. *Leziunea proliferativă* este interpretată ca reflectând prezenţa unui număr redus de bacili faţă de care organismul gazdă reacţionează eficient. Este constituită dintr-o aglomeraţie densă de macrofage tinere şi epitelioide, limfocite, plasmocite şi fibroblaşti, angrenate într-o structură de ţesut conjunctiv produsă de aceştia din urmă; sunt prezente adesea celule gigante Langhans. Multiplicarea bacilară este minimă. Expansiunea leziunii se produce lent.

Leziunea exsudativă se consideră a reflecta existenţa locală a unei cantităţi mai mari de bacili sau produse ale lor şi poate alt profil local de răspuns al organismului gazdă. Aglomerarea de macrofage (însoţite de un număr oarecare de PMN) şi limfocite în spaţiile alveolare umplute de un exsudat mai mult sau mai puţin bogat în fibrină este mai puţin densă. Bacilii prezenţi se multiplică rapid. Deşi leziunile exsudative se întâlnesc şi sub forma unor noduli mici (tuberculi moi, adesea confluenţi), mai frecvent au amploarea unor arii bronho-pneumonice (volumul unor lobuli pulmonari) sau chiar pneumonice (subsegmentare, segmentare sau mai mari). Evoluţia comună se face spre necroză cazeoasă şi mai frecvent spre extindere decât spre limitare. Sub o chimioterapie eficace se pot resorbi total, cu minime reziduuri histologice.

Cele două tipuri de leziuni se întâlnesc frecvent concomitent, localizate în diferite zone ale plămânului sau constituind mozaicuri în cadrul unei aceleiaşi leziuni, cu preponderenţa unuia sau a altuia din cele două tipuri de modificări şi cu posibila transformare dintr-un tip în celălalt, în funcţie de echilibrul delicat dintre bacil şi organismul gazdă.

Evoluţia leziunilor spre diverse forme de boală. Aproximativ 5% din persoanele nou infectate sunt incapabile să oprească multiplicarea bacililor, *primoinfecţia evoluând spre boală* în cursul următoarelor luni. Această evoluţie pare legată de prezenţa sau amploarea unor *factori favorizanţi*. Rolul

acestora poate fi uşor intuit dacă se are în vedere multitudinea de combinaţii posibile între diverşii factori implicaţi: genetici, constituţionali, alimentari etc. care pot determina un dezechilibru, în defavoarea organismului gazdă. Probabil este suficientă o întârziere în instalarea răspunsului imun şi/sau eventual o reducere a intensităţii acestuia pentru ca multiplicarea germenilor prezenţi în acel moment să nu mai poată fi în întregime controlată.

Numărul de germeni şi extinderea modificărilor histopatologice diferă în situaţia în care răspunsul imun se instalează prompt (în 2 săptămâni) sau cu întârziere (de exemplu după 10 săptămâni de *multiplicare exponenţială şi diseminare* a micobacteriilor).

Dacă bacilii continuă să se dividă eliberând cantităţi importante de antigene, sau mecanismele de răspuns imun ale organismului gazdă recent edificate sunt confruntate cu ţesuturi parazitate de populaţii extrem de numeroase de bacili, se pot instala *distrucţii tisulare masive (necroze de cazeificare)*. Această necroză nu menajează nici una din structurile tisulare prezente şi poate eroda vase relativ mari (rar) sau ramificaţii bronşice cu schelet cartilaginos, care se menţin beante. Cazeumul lichefiat poate drena prin conductele bronşice ducând la apariţia de caverne.

În stratul interior de cazeum lichefiat al peretelui cavitar bacilii găsesc condiţii optime de multiplicare, un fel de mediu de cultură particular care se autoregenerează permanent. Dinamica populaţională bacilară la acest nivel este exponenţială atâta timp cât se menţine permeabilitatea bronhiei de drenaj, fiind similară celei dintr-un bacteriostat.

În cazul cavernei evacuarea mediului epuizat şi suprapopulat bacilar este asigurată de drenajul bronşic al cazeumului lichefiat din stratul cel mai interior al peretelui cavitar. „Mediul proaspăt“ este asigurat, în condiţiile bogatei vascularizaţii de la nivelul stratului granulomatos al peretelui cavitar, de permanenţa procesului de acumulare celulară (limfo-macrofagică) la periferia leziunii şi regenerarea stratului necrotic, prin repetarea ciclului: fagocitarea germenilor, multiplicarea intracelulară a acestora, liza celulară consecutivă. Mai mult, spre deosebire de modelul „in vitro“ (în bacteriostat numărul total de germeni este tot timpul constant, datorită meţinerii constante a volumului culturii), în cavernă populaţia micobacteriană este în continuă expansiune prin amplificarea permanentă a suprafeţei interioare a sferei cavitare, paralel cu extinderea diametrului cavitar prin progresiunea leziunii.

Numărul imens de germeni (atingând frecvent valori de ordinul sutelor de milioane sau miliarde) şi ritmul rapid de multiplicare fac din cavernă *leziunea cea mai propice apariţiei şi selecţionării rapide de mutanţi rezistenţi* printr-un tratament necorespunzător.

Pe de altă parte, caverna este leziunea în care medicamentele antituberculoase realizează cea mai intensă şi rapidă bactericidie, adeseori reuşind sterilizarea într-un interval de timp mai scurt decât cel necesar eliminării „cadavrelor bacilare“, fapt care se traduce în frecvenţa manifestărilor de tip „frotiu-pozitiv, cultură negativă“. Tot bactericidia rapidă explică posibilitatea „vindecărilor deschise“ cu epitelizarea peretelui cavitar „curăţat“ (deterjat)

mecanic de stratul de cazeum în urma eliminării lui prin bronhia de drenaj beantă. De la nivelul acesteia epiteliul bronşic migrează şi tapetează un perete de „cavernă" subţire şi inactiv din punct de vedere histopatologic, prin dispariţia agentului patogen.

Mecanismul care cauzează lichefierea cazeumului nu este încă clarificat. La animalul de laborator, se pot obţine caverne prin injectarea de bacili omorâţi direct în plămânul animalelor *hipersensibilizate*. Dacă aceleaşi animale sunt în prealabil desensibilizate, producerea de cavităţi prin injectarea intrapulmonară de bacili este mult redusă sau chiar total prevenită. Atâta timp cât micobacteriile înseşi nu produc toxine sau enzime proteolitice capabile să determine distrucţie celulară, numai enzime (proteaze, nucleaze şi lipaze) având ca origine macrofage (vii sau moarte) activate specific, care difuzează în zonele de necroză cazeoasă, pot produce lichefierea acestuia.

Materialul lichefiat, foarte bogat în bacili, poate drena gravitaţional sau poate fi aspirat (de exemplu, cu ocazia inspiraţiilor energice ce precedă tusea) în teritorii indemne, situate subiacent sau controlateral, determinând extinderea canaliculară a bolii.

Analogii cu evoluţia formelor pulmonare de tuberculoză pot fi regăsite în cazul afectărilor renale. Leziuni iniţiale ale parenchimului renal se pot cazeifica şi lichefia, ducând la apariţia de caverne renale juxtacaliceale care pot însămânţa ulterior, tot pe cale canaliculară, ureterul şi/sau vezica urinară.

La aproximativ 95% din persoanele infectate, odată cu *instalarea răspunsului imun, multiplicarea bacililor este eficace controlată* şi numărul lor se reduce dramatic, majoritatea *localizărilor iniţiale fiind sterilizate;* în unele leziuni bacilii pot persista ca dormanţi, bacili cu multiplicare ocazională, la mari intervale de timp. Probabilitatea ca aceştia să fie la originea unor pusee evolutive ulterioare scade mult după primii 2 ani, deşi reactivări pot fi înregistrate pe întreaga durată de viaţă a gazdei, poate chiar cu un surplus de probabilitate la vârstele avansate, când rezervele de reactivitate imună apar din ce în ce mai deficitare. În orice caz, aceste reactivări nu se întâlnesc, cumulativ pe întreaga durată de viaţă a organismelor gazdă infectate, la mai mult de 5% din efectivul iniţial infectat.

IMUNOLOGIA TUBERCULOZEI

Tuberculoza este un exemplu clasic de boală cauzată de un agent patogen, parazit intracelular, faţă de care organismul reacţionează prin răspuns imun de tip celular (mediat de limfocitele T, timodependente). Deşi există simultan un răspuns imun de tip umoral, contribuţia patogenică în tuberculoză a acestuia, încă nedeterminată precis, este considerată în prezent ca nesemnificativă.

Răspunsul imun în tuberculoză. Are *două componente:* una de *rezistenţă imună* şi alta de *hipersensibilitate*. Ele sunt bine demonstrate în studii pe animal.

În lepră, boală foarte îndeaproape înrudită cu tuberculoza şi având multe caracteristici comune, raportul dintre amploarea răspunsului imun celular şi a celui umoral este demonstrat ca esenţial în determinarea prezentării clinice şi a evoluţiei bolii.

Fenomenul Koch. Este, din punct de vedere istoric (1891), o primă informaţie obţinută experimental despre modificările care apar într-un organism gazdă consecutiv unei infecţii cu micobacterii şi oferă un prim set de informaţii despre răspunsul imun la această infecţie.

Când un cobai este inoculat subcutanat (la coapsă) cu o suspensie de bacili vii şi virulenţi, deşi reacţia inflamatorie imediată dispare în următoarele 48 ore, după un interval de latenţă de 10-14 zile se formează un nodul la locul inoculării care, progresiv, creşte în dimensiuni, se ulcerează şi persistă adesea până la moartea animalului. Curând se poate palpa o adenopatie satelită (inghinal), ale cărei dimensiuni progresează în timp. În câteva luni animalul prezintă semne evidente de boală: îşi reduce mobilitatea, pierde interesul pentru hrană, slăbeşte, blana îşi pierde luciul, este dispneic şi, în final, moare. Autopsia relevă constant modificări specifice în ganglionii retroperitoneali şi mediastinali, afectarea ficatului, splinei, plămânilor, rinichilor şi eventual a seroaselor, sugerând o diseminare limfo-hematogenă. Viteza evoluţiei şi amploarea modificărilor finale sunt relativ uniforme dacă se respectă calea, doza şi tulpina de bacili inoculaţi.

În contrast, un cobai deja infectat în urmă cu câteva săptămâni, reacţionează cu totul diferit la o nouă inoculare subcutană a unei doze similare de bacili vii, virulenţi: la 48 de ore se formează la locul noii inoculări o zonă de induraţie de culoare închisă, deasupra căreia pielea se necrozează la 72 ore. Manifestarea locală se însoţeşte de simptome generale (febră). În câteva zile zona ulcerată se vindecă. Adenopatia satelită este absentă. Deşi animalul moare într-un interval de timp similar celui constatat la cobaii care au suferit numai prima inoculare şi prezintă aceleaşi leziuni diseminate la autopsie, dacă la a doua inoculare s-au folosit germeni diferiţi (marcaţi), din leziuni nu se identifică decât germeni utilizaţi la prima inoculare.

Se demonstrează astfel că prima infecţie determină modificări semnificative în răspunsul gazdei faţă de o nouă infecţie, manifestate simultan prin (tabelul IV):

- hipersensibilitate la bacili re-inoculaţi;
- rezistenţă tradusă prin capacitatea de a localiza şi a limita sau exclude diseminarea acestora.

Rezistenţa crescută faţă de re-infecţie este mai pregnant demonstrată în acelaşi model experimental dacă la prima inoculare se utilizează o tulpină cu virulenţă atenuată (de exemplu bacili Calmette-Guerin), iar la a doua se foloseşte un inocul modest de germeni virulenţi; evoluţia progresivă a inoculării virulente este mult întârziată şi uneori integral anulată. Tot Koch a observat că un cobai infectat manifestă reacţia inflamatorie de hipersensibilitate şi faţă de germeni omorâţi sau fracţiuni proteice din structura lor (tuberculina).

TABELUL IV

Tuberculoza experimentală şi fenomenul Koch

Tuberculoza experimentală la cobai	Fenomenul Koch şi rezistenţa dobândită
Prima inoculare (*subcutanat, la coapsă*) Răspunsul normal la infecţie Nodul dermic în 2 săptămâni, care evoluează spre ulcerare şi persistă până la exitus Evoluţie progresivă cu: • *adenopatie satelită* • *generalizare limfohematogenă* • *exitus* cu leziuni diseminate în plămâni, ficat, splină, seroase	re-inoculare (*cealaltă coapsă, după 3-6 săptămâni*) Răspunsul modificat la re-infecţie Reacţie rapidă (la 72 ore) şi brutală (necroză) Hipersensibilitate = fenomenul Koch Rezistenţă tradusă prin: • *lipsa* afectării ganglionului satelit • lipsa generalizării limfo-hematogene • *vindecarea spontană, rapidă şi completă* a leziunilor celei de a doua inoculări (fără ca evoluţia leziunilor determinate de prima inoculare să fie influenţate!).

Testul tuberculinic. Este cea mai larg utilizată modalitate de a stabili existenţa şi amploarea reacţiei de hipersensibilitate la antigene tuberculinice a unei persoane.

În ţara noastră se utilizează tehnica injectării intradermice (Mantoux) a soluţiei PPD IC-65.

Tehnica de lucru:

• se controlează produsul biologic care urmează a fi utilizat: perioada de eficacitate, termenul de eficacitate, conservarea în condiţiile prevăzute de producător;

• se utilizează numai seringi cu volum de maximum 1 ml şi cu diviziuni clar marcate, cel puţin pentru fiecare 1/10 ml şi ace pentru injecţie intradermică de unică întrebuinţare;

• se agită insistent fiola pentru a omogeniza concentraţia produsului biologic, ştiut fiind că, în timpul unei conservări mai îndelungate, tuberculina tinde să se adsoarbă pe pereţii de sticlă ai fiolei;

• se aspiră în seringă o cantitate suficientă de soluţie pentru a putea elimina integral orice bulă de aer dintre piston şi orificiul acului;

• se poziţionează acul astfel încât bizoul să fie aliniat diviziunilor seringii;

• se dezinfectează cu alcool o arie situată pe faţa anterioară a antebraţului stâng, la unirea treimii medii cu cea superioară;

• se cuprinde zona respectivă a antebraţului în palmă, întinzând pielea cât mai uniform între extremitatea inferioară a eminenţelor tenară şi hipotenară pe de o parte şi cele patru degete strâns alipite, pe de altă parte;

• se pătrunde cu acul aproape tangent la suprafaţa antebraţului, cu bizoul în sus, până acesta dispare în derm;

• se eliberează tegumentul şi se fixează seringa presând-o pe antebraţul subiectului, având grijă să nu se acopere diviziunile seringii pentru a putea urmări cantitatea injectată;

• se injectează strict 0,10 ml; dacă injectarea s-a făcut strict intradermic apare o bulă ischemică plată, cu margini relativ abrupte, cu aspect de coajă de portocală şi diametrul de 5-8 mm; în lipsa apariţiei acestei bule (în cazul injectării hipodermice sau când se pierde soluţie între seringă şi acul incorect montat), este recomandat să se reia manevra cu mai multă atenţie, repetând injectarea la o distanţă de 3-5 cm sau la antebraţul opus.

La persoanele infectate anterior (sensibilizate), la locul injectării se edifică o reacţie constând din eritem-edem-induraţie începând la 6 ore şi atingând maximum de intensitate după 36-60 ore, care se retrage în următoarele câteva zile. Pe locul reacţiei poate persita o perioadă îndelungată o zonă de hiperpigmentaţie.

Citirea rezultatului se face după 72 ore, asigurând o bună iluminare a zonei examinate. Se identifică existenţa unei eventuale arii intens eritemato-violacee, circumscriind urma înţepăturii dermice. În cazul existenţei unei astfel de reacţii, se apreciază tactil, prin repetate mişcări într-un sens şi altul deasupra zonei de reacţie a pulpei inelarului, limitele unei zone de infiltraţie dermică (percepută ca fin reliefată) care corespunde histopatologic unei dense infiltraţii dermice perivasculare cu limfocite şi macrofage, substrat al răspunsului de tip hipersensibilitate cutanată la antigenul injectat.

Se măsoară diametrul maxim, pe direcţie transversală faţă de axul antebraţului, al zonei de infiltraţie (în milimetri). Dacă zona de infiltraţie nu se poate delimita convenabil tactil, se verifică vizual, privind tangenţial zona de reacţie, existenţa unei eventuale reliefări şi raporturile acestuia cu marginea zonei eritematoase. În orice caz, o zonă intens eritematoasă, bine delimitată, care persistă mai mult de 72 ore, trebuie apreciată ca reacţie specifică şi luată în considerare, chiar dacă nu se reuşeşte identificarea vreunui grad de induraţie. Se notează de asemenea o apreciere semicantitativă a intensităţii infiltraţiei dermice prin atribuirea unui „tip Palmer", cu următoarea semnificaţie:

- *tip I* induraţie fermă sau prezenţa de flictenă;
- *tip II* induraţie elastică;
- *tip III* infiltraţie depresibilă;
- *tip IV* fără infiltraţie aparentă.

Citirea reacţiei tuberculinice este o evaluare subiectivă, cu largă variaţie inter- şi intraindividuală din partea lectorilor. Dubla citire „în orb" fără cunoaşterea rezultatului celeilalte lecturi, poate reduce variaţiile grosolane de interpretare, cu condiţia ca ambii lectori să fie experimentaţi.

Interpretarea testului tuberculinic. Se consideră pozitive reacţiile cu diametrul de 10 mm sau mai mult. Această definiţie convenţională se bazează pe rezultatele unor testări efectuate pe efective numeroase, la care analiza statistică a distribuţiei valorilor a demonstrat că plasarea graniţei între valorile de 9 şi 10 mm separă cel mai bine cele 2 categorii (asigură minimum de rezultate fals pozitive şi fals negative): neinfectaţi şi infectaţi. Clasificarea indivizilor dintr-o populaţie în negativi şi pozitivi la testul tuberculinic serveşte la măsurarea extinderii infecţiei tuberculoase în acea populaţie (preva-

lenţa infecţiei), căpătând un plus de informaţie prin analiză separată pe vârste. Dacă se repetă determinarea prevalenţei infecţiei pe vârste la intervale definite de timp, dinamica prevalenţei infecţiei în fiecare cohortă permite determinarea riscului anual de infecţie, indicator fiabil al evoluţiei endemiei tuberculoase.

Semnificaţia informaţiilor furnizate de testul tuberculinic, corect efectuat şi citit, pentru a evalua extinderea infecţiei tuberculoase în sânul unei colectivităţi este serios perturbată de:

- existenţa unei proporţii variabile (de la o regiune geografică la alta şi în timp) de infecţii naturale cu micobacterii saprofite, infecţie care determină un grad de hipersensibilitate cutanată tuberculinică variabil, de obicei de dimensiuni mici (sub 6-8 mm);
- vaccinarea BCG, care plăteşte, ca preţ al creşterii rezistenţei faţă de o eventuală infecţie naturală virulentă, instalarea unei sensibilităţi tuberculinice (de valoare medie) cu variaţii individuale şi tendinţă la scădere în timp.

Semnificaţia testului tuberculinic pe plan individual – diagnostic, este de asemenea grevată de o mulţime de factori. Testul este negativ la persoane deja infectate dacă a fost efectuat în cursul fazei prealergice a infecţiei (care poate dura între 2 şi 12 săptămâni). Din această cauză diagnosticul de primoinfecţie la un contact nu poate fi infirmat de rezultatul negativ al primului test efectuat, dacă nu se confirmă menţinerea negativităţii repetând testul după 8-12 săptămâni.

Dimensiunea reacţiei poate fi redusă în grade diferite de imunodepresii datorate unor:

- vaccinări recente cu virusuri vii;
- boli: infecţii virale banale, recente; infecţia cu virus hepatitic; infecţia HIV în stadii avansate; infecţii bacteriene cu specii de joasă patogenitate sau infecţii micotice, severe; neoplazii, limfoame hodgkiniene şi nehodgkiniene, leucemii; sarcoidoză; insuficienţa renală cronică, în special la dializaţi;
- medicamente: corticosteroizi, ser antilimfocitar, multe din citostatice;
- malnutriţie, vârstă avansată;
- rar, una din variatele deficite congenitale ce afectează, izolat sau combinat, răspunsul imun de tip celular.

În acest context trebuie subliniat faptul că un test tuberculinic negativ sau cu valoare neaşteptat de mică poate fi întâlnit şi la bolnavi de tuberculoză, traducând un grad de anergie cutanată datorat probabil unei depleţii temporare prin deturnare de efectori celulari de răspuns imun întârziat, ca urmare a unei „mobilizări generale" cu implicarea lor la locul leziunilor. O astfel de situaţie, mai frecvent întâlnită în cazul unor forme de tuberculoză diseminativă (miliară), în cursul unor pleurezii serofibrinoase tuberculoase, dar şi în forme pulmonare pneumonice sau cavitare extinse, nu trebuie considerate ca argumente de infirmare a etiologiei bacilare a leziunilor. În situaţiile de „anergie tuberculinică" enumerate mai sus, repetarea testului după un interval de timp suficient pentru exercitarea efectului favorabil al tratamentului antibacilar administrat relevă de regulă o restaurare a răspunsului dermic, care devine franc pozitiv.

Datele anterior prezentate pot să acrediteze ideea că testul tuberculinic este lipsit de relevanţă diagnostică în cazuri individuale. În realitate, rezultatul testului tuberculinic este o informaţie diagnostică esenţială, cu condiţia interpretării lui corecte, în contextul celorlalte informaţii disponibile. În cazul tuberculozelor de primoinfecţie (care sunt din ce în ce mai puţin apanajul copilăriei), testul tuberculinic este un element diagnostic esenţial şi numai practicarea pe scară redusă a testului la adult şi ignorarea frecventă a rezultatului unor teste tuberculinice efectuate anterior face ca un număr probabil important de primoinfecţii cu evoluţie ftizică să fie eronat interpretate ca manifestări de reactivare.

Contexte de valorificare diagnostică a testului tuberculinic. Viraj tuberculinic se numeşte succesiunea de două testări, prima cu rezultat negativ, iar a doua – pozitiv. Dacă nu este consecinţa directă a unei vaccinări BCG, traduce o primă infecţie naturală, virulentă, de dată recentă, în intervalul dintre cele două testări. În lipsa unor elemente clinice (simptomatologie sau alte manifestări sugestive de primoinfecţie ca eritemul nodos, eritemul polimorf sau keratoconjunctivita flictenulară) sau radiologice de complex primar, virajul tuberculinic este unicul element de stabilire a diagnosticului de primoinfecţie, numită în acest caz ocultă.

„Saltul tuberculinic" este echivalat ca semnificaţie cu virajul tuberculinic în cazul unei populaţii supuse vaccinării BCG generalizate. El este definit prin succesiunea în timp a două teste tuberculinice, cel de al doilea înregistrând un rezultat cu cel puţin 10 mm mai amplu decât primul. El trebuie diferenţiat de *„efectul booster"*: în cazul unor alergii slabe postvaccinale, în curs de atenuare datorită timpului scurs de la vaccinare, sau a alergiei după o primoinfecţie naturală suferită cu mult timp în urmă, mai ales la bătrâni, repetarea testului tuberculinic într-un interval de până la 12 luni de la prima testare înregistrează valori mai mari cu 3-8 mm. Acest efect booster este interpretat ca o revigorare a memoriei imunitare.

În concluzie, deşi reactivitatea tuberculinică este o funcţie cantitativă care variază în intensitate de la un moment la altul pentru fiecare persoană şi, în plus, este supusă unor riscuri de tehnică şi subiectivismului măsurării, ea rămâne o sursă esenţială de informaţii nu numai cu caracter epidemiologic dar şi pentru diagnostic.

CLINICA TUBERCULOZEI

CLASIFICAREA TUBERCULOZEI

Tuberculoza, definită în raport cu existenţa unei *infecţii documentate* cu micobacterii aparţinând complexului de specii patogene *M. tuberculosis*, poate fi clasificată în funcţie de variate criterii:

- în raport cu organul afectat: pulmonară (respiratorie sau intratoracică); extrapulmonară (extrarespiratorie sau extratoracică); mixtă (cu localizări multiple);

◆ în raport cu momentul infecției: tuberculoză primară; tuberculoză secundară;

◆ în raport cu manifestările clinice, radiologice, cu situația bacteriologică, cu tratamentul administrat etc.

Nici una din aceste clasificări nu este lipsită de un anume interes, dar nici una nu s-a impus unanim.

TABELUL V

Clasificarea tuberculozei

0. Neinfectat, fără expunere cunoscută

I. Contact neinfectat (IDR negativ)

II. Persoană infectată, fără elemente clinice şi/sau radiologice de tuberculoză activă şi cu bacteriologia negativă. Se precizează:
   A. Fără chimioprofilaxie
   B. În chimioprofilaxie de la (data)
   C. Chimioprofilaxie încheiată (la data)
      1. Corect (cura completă)
      2. Incorect

III. Bolnav de tuberculoză
   A. Localizarea (predominantă, alte localizări dacă sunt semnificative):
      1. Pulmonară
      2. Pleurală
      3. Ganglionară periferică
      4. Osteo-articulară
      5. Uro-genitală
      6. Miliară
      7. Meningeală
      8. Peritoneală
      9. Alte localizări
   B. Situația bacteriologică
      Pozitiv prin:
      ◆ Microscopie şi cultură (data)
      ◆ Numai microscopie (data)
      ◆ Numai cultură (data)
      Negativ (data)
      În lucru
      Neefectuat
   C. Situația terapeutică
      Fără tratament
      În tratament (de la)
      Tratament încheiat (la data)
      ◆ Complet
      ◆ Incomplet
   D. Situația radiologică
      Imagine anormală:
      ◆ Cavitar sau necavitar
      ◆ Staționară, regresivă, progresivă
   E. Testul tuberculinic (informație necesară în situații particulare):
      Pozitiv
      Incert
      Negativ
      Neefectuat

Ţinând seama de necesitatea unor informaţii simple şi fiabile despre situaţia fiecărui individ al unei populaţii date în raport cu bacilul tuberculozei, clasificarea adoptată ca standard de *American Thoracic Society* (tabelul V) poate fi considerată ca având utilitate operaţională convenabilă. Ea permite a defini poziţia oricărei persoane în raport cu infecţia sau îmbolnăvirea tuberculoasă şi a adopta atitudinea potrivită: nici o intervenţie necesară, chimioprofilaxie sau tratament. Ea permite de asemenea stabilirea unui prognostic valabil şi asigurarea, printr-un sistem funcţional, practic şi unitar de raportare a datelor necesare pentru acţiunile de sănătate publică. Clasificarea este bazată pe patogeneza tuberculozei, în sensul că:

- o persoană indemnă este expusă infecţiei în cazul contactului cu un bolnav – sursă;
- numai o persoană infectată se poate îmbolnăvi;
- riscul de îmbolnăvire este redus de o profilaxie administrată corect îndată după documentarea unei infecţii recente;
- orice bolnav trebuie tratat, după ce a fost în prealabil corect investigat clinic/radiologic şi bacteriologic/histopatologic;
- prognosticul (vindecarea) este condiţionată de corectitudinea tratamentului.

Datorită diferenţelor importante în ceea ce priveşte frecvenţa îmbolnăvirilor, specificul investigaţiilor paraclinice utilizate în scop diagnostric, se justifică abordarea în capitole separate a tuberculozei aparatului respirator şi a celor extrarespiratorii.

TUBERCULOZA APARATULUI RESPIRATOR

Tuberculoza aparatului respirator reprezintă aproximativ 90% din totalul îmbolnăvirilor de tuberculoză. Cum infecţia se face, în epoca actuală, preponderent pe cale aeriană, inhalatorie, plămânul este primul organ afectat.

TUBERCULOZA PRIMARĂ

Tuberculoza care apare consecutiv infecţiei la persoane anterior neinfectate este numită *„tuberculoză primară"*. Deoarece înainte de cel de al doilea război mondial, majoritatea primoinfecţiilor se realizau la copii, datele clasice consideră tuberculoza primară ca fiind apanajul copilului şi lasă impresia că primoinfecţia tuberculoasă se realizează predominant, dacă nu chiar exclusiv în copilărie. Această situaţie se întâlneşte şi astăzi în ţările sau zonele cu un risc de infecţie ridicat, dar pe măsură ce amploarea endemiei tuberculoase se reduce, primoinfecţiile la copil constituie o proporţie minoră din numărul anual de infecţii. În acest context, deşi tuberculoza pulmonară a copilului (mai ales a copilului mic) continuă să fie exclusiv o tuberculoză primară, un număr nebănuit de mare de tuberculoze la adolescent, adulţi tineri şi chiar maturi, sunt de cele mai multe ori consecinţa unei infecţii

recente, cu toate că tabloul clinico-radiologic sugerează o tuberculoză secundară (tuberculoze primo-secundare).

Tuberculoza copilului constituie un segment modest al endemiei tuberculoase, dar reflectă direct riscul de infecţie într-un teritoriu, formele grave şi/sau letale de tuberculoză la copil fiind unul din indicatorii fideli de gravitate.

Riscul de infecţie creşte cu vârsta în populaţia generală, proporţional cu amplificarea şi diversificarea contactelor sociale, odată cu probabilitatea de expunere şi la alte surse de contagiu decât cele intra-familiale.

Riscul de îmbolnăvire, de evoluţie a infecţiei spre forme clinice, şi severitatea acestora este maxim la sugar şi copilul mic, el scade mult la grupa de vârstă 5-12 ani pentru a creşte din nou la pubertate-adolescenţă. Letalitatea înregistrează de asemenea valori maxime la sugar şi copilul mic (sub 4 ani), fapt reflectat în mortalitatea prin tuberculoză la aceste vârste.

Forme clinice de tuberculoză primară. 1. *Primoinfecţia ocultă* este cea mai frecventă (85-95%), mai ignorată (subdiagnosticată) şi mai benignă formă de primoinfecţie, fiind întâlnită mai ales după vârsta de 3 ani.

Diagnosticul ei se bazează pe surprinderea (documentarea) unui viraj tuberculinic la o persoană lipsită de modificări radiologice sau clinice care să demonstreze localizarea. Diagnosticul este stabilit retrospectiv, prin simpla constatare a pozitivităţii testului tuberculinic în condiţiile în care momentul real al virajului nu poate fi precizat, datorită intervalului mare de timp faţă de un test precedent negativ sau a lipsei acestuia.

2. *Primoinfecţia manifestă simplă* este forma de tuberculoză de primoinfecţie la care examenul radiologic identifică complexul primar prin cel puţin unul din elementele lui constitutive (şancru de inoculare, adenopatie satelită) şi precizează absenţa unor complicaţii locale sau la distanţă.

Afectul primar pulmonar (şancrul de inoculare) este situat în imediata vecinătate a pleurei viscerale. Are formă rotundă sau poligonală şi dimensiuni variabile, uzual câţiva milimetri, rareori dimensiuni de ordinul centimetrilor şi poate fi regăsit în oricare loc sau segment pulmonar. Este de regulă unic, dar se poate accepta formarea unor afecte multiple, în cazul unor infecţii repetate în faza antealergică. Complexul primar este identificabil radiologic în relativ puţine cazuri, mai frecvent a posteriori, după calcificare. Adeseori, diagnosticul de primoinfecţie se bazează pe identificarea adenopatiei.

Adenopatia, de obicei loco-regională, afectează unul (rar mai mulţi) din ganglionii hilari sau mediastinali (paratraheali), de obicei unilateral (adenopatie satelită). Variabilitatea drenajului limfatic pulmonar şi bogăţia anastomozelor fac posibile aspecte de adenopatie controlaterală sau bilaterală.

3. *Primoinfecţia cu complicaţii benigne*, frecventă mai ales la sugar şi copilul mic, este forma clinică de primoinfecţie la care complexul primar este însoţit de complicaţii locale cu alură evolutivă benignă. Dintre acestea sunt de semnalat:

– *Pleurezia serofibrinoasă de însoţire:* aceasta are, de obicei, un volum modest şi este patogenic legată de prezenţa afectului primar în imediata apro-

piere a foiţei viscerale a pleurei. Modificările determinate de o afectare minimă a foiţei pleurale sunt traduse clinic şi radiologic prin reacţia exsudativă din cavitatea pleurală, datorată în mare măsură hipersensibilităţii imune. Are o evoluţie benignă cu resorbţie spontană, uneori foarte rapidă, chiar în absenţa tratamentului antibacilar. Puncţia-biopsie pleurală constituie o şansă suplimentară de confirmare etiologică a tuberculozei la aceşti bolnavi (dată fiind dificultatea confirmării bacteriologice în secreţiile bronşice la copil). Evacuarea promptă şi totală a exsudatului elimină riscul pahipleuritelor masive şi chiar al simfizelor pleurale discrete.

– *Complicaţiile bronşice de vecinătate ale adenopatiei tuberculoase* sunt frecvente la copilul mic şi implică riscul ca, ignorate, să ducă la sechele semnificative:

- *compresia bronşică* se poate executa iniţial numai endoscopic. Progresând, poate determina modificări clinice (wheezing localizat) sau radiologice (hiperinflaţie lobară în expir prin „mecanism de supapă expiratorie"). În stadii şi mai avansate poate determina atelectazie, mai frecventă la lobul mediu, a cărui bronhie este mai expusă compresiei totale datorită particularităţilor anatomice;
- *fistula gangliobronşică* este consecinţa perforaţiei unei adenopatii tuberculoase care îşi evacuează cazeumul în lumenul bronşic vecin. Este o formă contagioasă de tuberculoză primară şi permite un procent ridicat de confirmare bacteriologică. Cazeumul poate fi aspirat în teritorii indemne ducând la apariţia de noi focare, frecvent de tip pneumonic. Fistulele sunt adesea însoţite de reacţii granulomatoase exuberante ale mucoasei bronşice şi sunt frecvent cauza unei obstrucţii totale cu atelectazia teritoriului distal. Necesită tratament local cu excizia endoscopică a ţesutului de granulaţie, repetate până la permeabilizarea stabilă a bronhiei. Evoluţia este uneori neobişnuit de lungă ca durată, închiderea definitivă a traseelor fistulare şi încetarea formării de noi muguri granulomatoşi fiind dependentă mai ales de timpul necesar pentru evacuarea cazeumului ganglionar.

4. *Primoinfecţia cu complicaţii grave* este identificată drept categorie diagnostică aparte sub numele de „forme grave de tuberculoză la copil". Se raportează statistic separat datorită unei fatalităţi semnificativ mai mari şi semnificaţiei peiorative pentru calitatea controlului tuberculozei în teritoriul respectiv. Sunt incluse în această categorie: formele cazeos-extensive: pneumonia şi bronhopneumonia tuberculoasă, precum şi miliara şi meningo-encefalita tuberculoasă.

Elemente de diagnostic în tuberculoza copilului. Principalele elemente de diagnostic pentru tuberculoza copilului sunt identificarea contactului cu o sursă de contagiu şi demonstrarea virajului tuberculinic, în contextul unor date clinice şi/sau radiologice sugestive de tuberculoză; acestora li se adaugă uneori identificarea bacilului, mai frecvent în lichidul de spălătură gastrică matinală, mai rar în expectoraţie şi/sau argumente endoscopice.

1. *Ancheta epidemiologică*: urmăreşte identificarea contactului cu o sursă patentă (bolnav pozitiv în microscopie) sau posibilă (bolnav cu o formă cli-

nică uzual contagioasă, chiar dacă nu s-a reuşit confirmarea bacteriologică la cazul în speţă). Se va lua în consideeraţie frecvenţa, durata şi intimitatea contactului. Se va încerca confirmarea rolului de sursă prin identificarea unor primoinfecţii (viraje tuberculinice) la alţi contacţi.

2. *Testarea tuberculinică* cu 2 U.I. PPD, cuplată cu identificarea unei cicatrice postvaccinale BCG, oferă argumente diagnostice care pot fi ierarhizate astfel:

- Viraj tuberculinic la copil nevaccinat BCG.
- Test pozitiv (induraţie de minim 10 mm, cu atât mai semnificativă cu cât are diametrul şi/sau intensitate – tip Palmer mai mare) la copil nevaccinat BCG.
- Salt tuberculinic la copil vaccinat BCG.
- Test pozitiv (induraţie mai mare de 15 mm Palmer I-II sau mai mare de 20 mm indiferent de tipul Palmer) la copil vaccinat BCG.
- Un test tuberculinic negativ nu infirmă tuberculoza primară, mai ales la vârstă mică, la copii cu deficit ponderal important, în cazul unui contact foarte recent sau în cazul unor forme clinico-radiologice severe sau diseminative.

3. *Tabloul clinic* poate fi sugestiv. Următoarele elemente pot sugera o tuberculoză primară şi trebuie să declanşeze o investigaţie în acest sens:

- Tusea, cu durată mai mare de 3 săptămâni şi la care nu s-a demonstrat o altă cauză.
- Dispneea fără cauză demonstrată încă.
- Deficitul ponderal mai mare de 10%.
- Subfebrilitatea sau febra de cauză încă neidentificată.
- Prezenţa unei kerato-conjunctivite flictenulare.
- Prezenţa unui eritem nodos sau polimorf.

În mod particular, la copilul foarte mic (sugar) trebuie avute în vedere, de asemenea: prezenţa tirajului sau cornajului de cauză încă neelucidată; prezenţa unei hepatosplenomegalii; prezenţa unor semne neuropsihice: agitaţie, convulsii tonico-clonice, pareze.

4. *Tabloul radiologic sugestiv:* este foarte frecvent un element important în demersul diagnostic:

- adenopatii hilare sau mediastinale paratraheale, subcarinale, unice sau multiple (asimetrice), cu sau fără componentă parenchimatoasă asociată;
- imagini de condensare, cu sau fără reacţie pleurală asociată sau imagini (micro)nodulare mai mult sau mai puţin diseminate. Aspectele de condensare pot fi sistematizate: de tip pneumonic (cu bronhogramă aeriană) şi/sau neomogene (cu zone de hipertransparenţă); de tip atelectatic, cu retracţie sau nesistematizate;
- imagini miliare;
- prezenţa unei hipertransparenţe (hiperinflaţii) localizate, mai evidentă în expir, însoţită eventual de modificarea poziţiei normale a mediastinului sau a cupolei diafragmatice.

5. *Elemente endoscopice semnificative.*

6. *Examen bacteriologic* sau *histopatologic pozitiv.*

Demersul diagnostic poate fi declanşat de identificarea ocazională a oricăruia din elementele semnalate şi trebuie să urmărească completarea informaţiilor pentru fiecare din categoriile de informaţii enumerate. El trebuie completat totdeauna la formele complicate cu informaţii bacteriologice. Deşi tuberculoza copilului este confirmată bacteriologic într-un procent mult mai redus decât tuberculoza adultului, în practică trebuie insistent încercată confirmarea bacteriologică în aspirat gastric matinal repetat şi/sau în aspirat bronşic. De fiecare dată când este posibil, se va recurge la investigaţia endoscopică, fibro- sau bronhoscopică; ea aduce informaţii importante privind:

- Compresia, cu sau fără modificări de aspect ale mucoasei, unui segment central al arborelui bronşic şi/sau
- Obstrucţia bronşică prin ţesut de granulaţie, cu eventuala identificare de traiecte fistulare.

Explorarea endoscopică permite de asemenea recoltarea de secreţii pentru examenul bacteriologic, obţinerea de fragmente bioptice şi intervenţii locale terapeutice, esenţiale pentru rezolvarea unor forme clinice particulare cum sunt obstrucţiile bronşice prin ţesut de granulaţie perifistular.

TUBERCULOZA SECUNDARĂ

Tuberculoza secundară, formă caracteristică vârstei adultului, înregistrează frecvenţa maximă la tineri şi maturi în teritoriile cu incidenţă mare. şi afectează preponderent populaţia vârstnică în ţările cu risc foarte mic de infecţie. Deplasarea frecvenţei maxime a îmbolnăvirilor spre grupele de vârstă mai mari reflectă o evoluţie favorabilă a endemiei.

Depistarea tuberculozei. Metoda esenţială de depistare a îmbolnăvirilor tuberculoase într-o comunitate este examenul radiologic şi/sau bacteriologic al simptomaticilor. Cu toate limitele sale, depistarea prin examinarea persoanelor cu simptome sugestive rămâne metoda cea mai productivă, chiar dacă randamentul ei este condiţionat direct de instruirea şi implicarea fiecărui membru al reţelei sanitare.

Simptomatologia tuberculozei. Simptomele care trebuie să sugereze necesitatea investigării unei posibile tuberculoze activ-evolutive sunt necaracteristice şi nu corelează întotdeauna cu extensia leziunilor sau gravitatea bolii. Cel mai frecvent întâlnite sunt:

- *tusea cronică* (persistând de cel puţin 3 săptămâni), cu sau fără expectoraţie. Când este prezentă, expectoraţia este uzual redusă cantitativ, de aspect mucos, muco-purulent sau striată cu sânge. Deşi frecvent prezentă. tusea cronică este un simptom adesea neglijat de bolnav şi interpretat adesea greşit de medic. Valoarea de semnal a tusei persistente este amplificată în contextul altor manifestări asociate;
- *durerea toracică surdă*, localizată sau vie;
- coexistenţa unor *simptome generale* ca: indispoziţie, astenie, fatigabilitate (adesea bolnavul devine conştient de prezenţa acestor manifestări şi

le recunoaşte retrospectiv, abia după ce tuberculoza a fost diagnosticată, s-a început tratamentul specific şi astfel starea generală s-a îmbunătăţit prompt), inapetenţă şi/sau deficit ponderal, subfebrilitate vesperală, sau de efort, însoţită de eventuale transpiraţii nocturne sau determinate de eforturi mici;

- *la diabetici, dificultăţi* recent instalate *în echilibrarea bolii* cu mijloacele (dozele) până de curând eficace pot constitui elementul de alarmă în vederea explorării unei eventuale afectări infecţioase pulmonare;
- *amenoreea nejustificată* este uneori un semnal de alarmă pentru posibilitatea evoluţiei unei tuberculoze pulmonare;
- *hemoptizia*, indiferent dacă este vorba de expectoraţie franc sanguină sau abia striată cu câteva firişoare de sânge, este încă frecvent întâlnită acum în ţara noastră ca semn revelator de tuberculoză, mai ales în formele avansate, cavitare.

Practic, orice episod de tuse care durează mai mult de 3 săptămâni, mai ales dacă este precedat sau însoţit de simptome generale: deficit ponderal, oboseală aparent justificată, subfebrilitate şi/sau transpiraţii instalate progresiv (săptămâni sau luni), trebuie:

– să determine solicitarea unui examen radiologic toracic (RFM sau radiografie standard într-un serviciu cu tehnicitate bună), iar dacă se constată modificări suspectul să fie adresat serviciului specializat care va asigura investigarea bacteriologică optimă şi va lua decizia diagnostică şi terapeutică.

Tipuri de debut clinic. Sunt relativ frecvente situaţiile în care tuberculoza activă este asimptomatică. Această situaţie justifică „depistarea activă", acţiune ce îşi propune identificarea bolnavilor printre persoanele asimptomatice („un diagnostic precoce"). Metoda utilizată este examinarea radiofotografică şi controlul bacteriologic al suspecţilor (persoane cu modificări radiologice compatibile cu tuberculoza). Metoda este costisitoare atunci când se aplică nediscriminatoriu, la întreaga populaţie: la o incidenţă a bolii sub 100 ‱ înseamnă examinarea a peste 1 000 persoane pentru a descoperi un „caz". Aplicată la „grupele cu risc crescut", este o metodă eficientă de „screening". Este justificată utilizarea ei largă numai în măsura în care tuturor bolnavilor identificaţi li se poate asigura un tratament eficient. Modalităţile de debut clinic al ftiziei şi frecvenţa aproximativă a acestora (prezentate în tabelul VI) permite o înţelegere mai exactă a problemelor legate de depistarea îmbolnăvirilor tuberculoase şi dificultăţile de organizare pe care le creează.

Semnele fizice sunt adeseori absente şi frecvent discrete, chiar în forme avansate de boală. Se pot constata în: paloare (reflectând anemia), subfebrilitate sau diverse tipuri de febră, rareori caşexie. Examenul fizic al toracelui este adesea extrem de sărac, în contrast cu amploarea modificărilor radiologice; uneori se aud crepitante după tuse în zonele superioară şi dorsală a toracelui, raluri bronşice sau wheezing localizat traducând modificări endobronşice. Semnele clasice ale cavernei se întâlnesc cu totul excepţional. În general examenul fizic al toracelui contribuie relativ puţin la diagnosticul

TABELUL VI

Debutul clinic al ftiziei

- *Latent* (asimptomatic): aproximativ 20% din bolnavi nu recunosc (retrospectiv) nici un simptom îngrijorător.
- *Insidios* (lent progresiv): aproximativ 40% din bolnavi recunosc existenţa unor semne sau simptome intrigante, dar numai jumătate dintre ei au considerat necesar să consulte un medic pentru a lămuri cauza lor; ceilalţi şi-au descoperit boala în alte împrejurări şi identifică retroactiv existenţa simptomelor.
- *Acut*
  - *Hemoptoic:* o hemoptizie mică sau medie constituie factorul declanşator al descoperirii bolii la aproape 20% dintre bolnavi. Patru din cinci astfel de bolnavi solicită asistenţă medicală „de urgenţă".
  - *Gripal:* 10-20% dintre bolnavi consultă medicul pentru o afecţiune bănuit infecţioasă („gripă"), cu simptomatologie suficient de zgomotoasă sau de trenantă pentru a împiedica persoana să-şi desfăşoare normal activitatea profesională, astfel încât aceasta solicită un examen şi un concediu medical.
  - *Pneumonic:* aproximativ 5% din bolnavi sunt diagnosticaţi ca având diagnosticul de „pneumonie", etiologia tuberculoasă fiind la jumătate dintre ei luată în consideraţie abia după ce primul tratament antiinfecţios cu spectru larg şi-a demonstrat ineficienţa.

tuberculozei active, dar examenul fizic complet al bolnavului este necesar pentru că adesea relevă alte localizări, complicaţii sau afecţiuni asociate.

Examenul radiologic. Examenul radiologic este o componentă esenţială în diagnosticul bolii şi adesea prima investigaţie paraclinică la care se recurge. Acest lucru e justificat de faptul că, practic, *o imagine toracică normală* aproape întotdeauna *exclude o tuberculoză pulmonară.* Afirmaţia este valabilă pentru formele „clasice" de ftizie, nu şi în cazul unor tuberculoze la infectaţii HIV sau bolnavi SIDA, unde forme pulmonare confirmate bacteriologic la examenul frotiului pot să nu se manifeste radiologic decât ca imagini miliare foarte fine, sau să nu prezinte nici o anomalie identificabilă.

Este însă eronat să se stabilească diagnosticul de tuberculoză şi să se înceapă tratamentul specific numai pe baza examenului radiologic, oricât de sugestiv ar fi el, fără a se efectua o investigaţie bacteriologică corectă a sputei.

În condiţiile practicii curente trebuie avute în vedere câteva elemente particulare:

- diseminările micronodulare recente sunt identificabile exclusiv pe clişee normal expuse (un regim „mai dur" de expunere le „şterge"). Pentru aprecierea lor este util a compara densitatea umbrelor vasculare în periferia hemitoracelor, verificând existenţa unui gradient între lăţimea fiecărei umbre vasculare înainte şi după diviziune, raportul de frecvenţă între opacităţile micronodulare suprapuse pe opacităţile liniare vasculare (care adesea sunt vase mici proiectate ortograd) şi cele izolate;
- unele modificări radiologice pot fi mascate prin proiectare suprapusă cu elemente anatomice normale;

– extremitatea anterioară a coastei I, articulaţia condrocostală I şi clavicula, constituie zone care maschează frecvent unele infiltrate tuberculoase făcând necesară, în caz de suspiciune, separarea tomografică a zonei sau măcar examenul în lordoză (poziţie Fleischner);

– elementele anatomice din hil pot masca modificările patologice în segmentul apical al lobului inferior, necesitând examinarea atentă a imaginii toracice de profil sau, mai bine, a unor secţiuni tomografice dorsale planului hilar;

– mult mai rar opacităţi posterobazale pot fi ignorate prin sumare cu opacitatea cordului (mai ales în stânga) sau cu cupolele diafragmatice, examenul de profil fiind esenţial pentru identificarea lor. Atelectazia de piramidă bazală sau lob inferior pot fi uneori interpretate eronat ca sechele pleurale (aderenţe).

Deşi oricare din prezentările radiologice ale tuberculozei pot fi întâlnite în multe alte boli, următoarele elemente sugerează cu mare probabilitate tuberculoza de cea mai frecventă cauză:

◆ localizarea modificărilor în segmentele apico-dorsale ale plămânului: segmentul apical şi/sau dorsal al lobului superior, segmentul apical al lobului inferior; localizarea se întâlneşte însă şi la focarele pneumonice prin aspirarea de secreţii orofaringiene, în pneumonii sau abcese nespecifice cu anaerobi sau floră mixtă);

◆ polimorfismul modificărilor: prezenţa de imagini cavitare, unice sau multiple, simultan cu infiltrate (segmentare sau subsegmentare), mai mult sau mai puţin omogene, alături de opacităţi nodulare în vecinătate şi/sau la distanţă, uneori cu coexistenţa de calcificări. Aceste aspecte sunt la fel de „tipice" pentru histoplasmoză, coccidioidomicoză, nocardioză, unele actinomicoze, dar aceste boli sunt extrem de rare în ţara noastră;

◆ identificarea unei componente de retractibilitate a leziunilor faţă de elementele anatomice vecine (scizuri, hil, mediastin) ca şi identificarea de bronhograme aeriene izolate şi de calibru mic, mai ales pe secţiuni tomografice în plină opacitate prezentând aspecte micro-bronşiectazice;

◆ bilateralitatea asimetrică sau afectarea simultană a doi lobi de aceeaşi parte constituie o sugestie suplimentară;

◆ dinamica lentă în timp a leziunilor: existenţa modificărilor pe clişee anterioare cu câteva săptămâni sau luni, chiar dacă nu e de aceeaşi amploare, sau resorbţia lor lentă sub tratament după perioade mai lungi de o lună.

În tabelul VII este prezentată clasificarea formelor anatomo-radiologice ale tuberculozei pulmonare secundare. Etichetele diagnostice de acest tip, încă de largă circulaţie în vocabularul specialiştilor, sunt mai mult o relicvă a epocii când rolul radiologiei în „stabilirea etiologiei" şi precizarea „activităţii sau evolutivităţii" unor modificări pulmonare era preponderent. De altfel, clasificarea „radiologică" este în bună parte incompletă, dat fiind spectrul larg şi relativ „continuu" al modificărilor radiologice din tuberculoză, care segregă rar în categorii simple şi bine exprimate cum sunt cele din această clasificare. Cu toate că este puţin utilă practicienilor angrenaţi în controlul

tuberculozei, clasificarea îşi păstrează o anumită utilitate clinică şi didactică în interpretarea imaginilor radiologice din tuberculoză.

TABELUL VII

Forme radiologice de tuberculoză a aparatului respirator

- pleurezia sero-fibrinoasă tuberculoasă;
- tuberculoza infiltrativă;
- tuberculoza nodulară;
- tuberculoza cazeos-circumscrisă;
- tuberculoza cazeos-extensivă;
- tuberculoza cavitară;
- tuberculoza miliară

Se consideră astăzi utilă o clasificare simplificată a tuberculozei, bazată pe considerente bacteriologice:

- caz confirmat prin microscopie – deci sursă importantă de contagiu;
- caz confirmat numai în culturi – sursă probabilă, dacă nu se administrează imediat un tratament antituberculos eficace;
- caz neconfirmat bacteriologic – sursă posibilă, la care administrarea unui tratament înlătură sau previne suferinţele individului şi protejează pe cei din jur.

Clasificarea amintită, adoptată în SUA încă de acum 20-25 ani şi preluată ulterior de OMS, este utilă oricărui medic.

Forme clinico-radiologice de tuberculoză secundară. *Pleurezia sero-fibrinoasă tuberculoasă.* (Vezi capitolul „Pleurezia tuberculoasă").

Tuberculozele infiltrative îşi justifică existenţa ca forme de debut radiologic al ftiziei. Au fost descrise mai multe variante: infiltratul nodular, infiltratul nebulos, infiltratul adeno-bronhogen, infiltratul rotund (Assman) şi infiltratul segmentar; acestea reprezintă modele (pattern-uri) propuse pentru identificarea radiologică a unor leziuni tuberculoase discrete. Sunt leziuni relativ paucibacilare, dar, dacă se urmăreşte insistent, se obţine confirmarea bacteriologică a majorităţii lor.

Tuberculoza cazeos circumscrisă numită şi „tuberculom" este o formă relativ rară. Fiind în general o leziune unică, relativ sechestrată din punct de vedere bacteriologic şi cu dinamică imprevizibilă, dar lentă în timp, se individualizează ca alternativă posibilă în dificilul diagnostic diferenţial al nodulului pulmonar izolat, în care, de multe ori, diagnosticul este tranşat intra-operator, identificarea ca tuberculom fiind una din alternativele fericite (vezi „Diagnosticul leziunii nodulare pulmonare unice" la capitolul „Tumorile pulmonare").

Tuberculoza cazeos-extensivă este o formă avansată, din nefericire încă comun întâlnită după pubertate în condiţiile endemiei severe şi la persoane defavorizate biologic.

Rar întâlnită la copil, este etichetată la acesta ca „formă gravă" datorită unui prognostic mai sever. Formele comune ale adultului, adesea înglobând

una sau mai multe imagini cavitare, diagnosticate în faza în care leziunile n-au depăşit semnificativ volumul unui lob (chiar dacă coexistă diseminări bronhogene sau hematogene discrete şi în alte teritorii pulmonare), au şanse bune de rezolvare terapeutică cu regimurile actuale. Riscul de selecţie succesivă a mutanţilor rezistenţi la unul sau mai multe medicamente este direct proporţional cu volumul leziunii, cu frecvenţa reluărilor de tratament (datorate abandonării premature a tentativelor terapeutice anterioare) şi invers proporţional cu numărul medicamentelor active administrate asociat.

Tuberculoza cavitară – formă comună, pentru tuberculoza secundară, se întâlneşte rar în stare „pură" (fără alte tipuri de leziuni asociate: diseminări nodulare, blocuri cazeoase ş.a.) astfel încât ridică relativ puţine probleme de diagnostic diferenţial, şi numai când nu se obţine imediat confirmarea bacteriologică. Este forma de tuberculoză cu cea mai mare densitate de bacili şi cu cel mai înalt ritm de multiplicare al acestora, cel puţin până la începerea unui tratament eficace. Constituie prototipul de leziune al „sursei" care diseminează tuberculoza în populaţie. Are aceleaşi şanse, constrângeri şi riscuri terapeutice cu forma cazeos extensivă, cu care este adeseori intricată.

Tuberculoza miliară. Diseminarea (limfo)-hematogenă este recunoscută ca o complicaţie precoce a primoinfecţiei copilului mic dar se poate întâlni la orice vârstă, având ca punct de plecare oricare altă formă sau localizare a bolii, cunoscută sau nu. Diseminarea poate fi unică sau repetată, posibilitate sugerată de dinamica radiologică şi de aspecte histopatologice cu tuberculi de „vârste" diferite, în acelaşi teritoriu sau în teritorii diferite. Imaginea radiologică sugestivă pentru diseminarea pulmonară constă în foarte numeroase opacităţi micronodulare, cu diametrul de aproximativ 2 mm, bine individualizate, distribuite mai mult sau mai puţin dens însă uniform în ambele câmpuri pulmonare. În treimea superioară a câmpurilor pulmonare, opacităţile sunt ceva mai largi şi cu tendinţa de agregare şi confluare.

Miliara poate fi singura leziune tuberculoasă manifestă, indiferent de localizare: exclusiv pulmonară sau afectând izolat sau simultan alte organe (ficat, splină, măduvă osoasă, diverse seroase: pleură, pericard, peritoneu, meninge etc.). Unele din aceste localizări se manifestă clinic (de exemplu peritoneu, meninge), uneori zgomotos sau chiar cu alură dramatică; altele (mai frecvent cele hepatice, splenice) sunt lipsite de semne clinice, existenţa lor fiind documentată ocazional, bioptic sau anatomo-patologic.

Tuberculoza miliară este o formă gravă cu evoluţie spontană, dar poate fi bine rezolvată cu actualele forme terapeutice standard. Nu ridică probleme particulare de asociere medicamentoasă dat fiind numărul mic de bacili în fiecare leziune elementară, ceea ce face ca riscul de apariţie şi selecţie a mutanţilor rezistenţi să fie redus. Constituie o indicaţie, uneori vitală, de asociere a medicaţiei antiinflamatoare de tip cortizonic, de la care se aşteaptă nu numai depăşirea momentelor critice iniţiale dar şi o vindecare cu sechele cât mai reduse.

Prin miliară se înţelege curent afectarea simetrică, bilaterală, a ambilor plămâni, cu sau fără afectare simultană în alte organe. Uneori pentru diseminarea hematogenă, care afectează mai mult de un organ, incluzând sau

nu plămânul, se foloseşte numele de *granulie*. Unele diseminări hematogene la nivelul unui singur organ, altul decât plămânul, mai ales cele cu tablou clinic bine precizat, se etichetează după localizare: tuberculoză renală, „meningoencefalită tuberculoasă".

La nivelul plămânului se documentează adesea radiologic o imagine de diseminare tip miliar limitată la nivelul unui plămân sau lob. Frecvent asociată cu alte forme de tuberculoză pulmonară, această diseminare limitată la unul ori mai mulţi lobi, omo- sau controlateral leziunii de bază, se identifică prin numele formei comune + menţiunea „cu diseminare de aspect hematogen + specificarea teritoriului „afectat". Diseminarea limitată, ca unică manifestare radiologică, constituie un exemplu de formă radiologică greu de încadrat în vreuna din denumirile curente.

Tabelul VIII prezintă o altă clasificare radiologică a tuberculozei pulmonare, utilizată larg în studiile clinice controlate şi utilă pentru evaluarea programelor. Ea utilizează noi parametri, exprimaţi ca scoruri: scor de extindere (lezional) şi scor cavitar.

TABELUL VIII

Clasificarea tuberculozei din punct de vedere al extensiei radiologice

1. *Scor de extindere* (lezional)

Scor lezional 1 (forme minime): leziuni *necavitare*, indiferent de numărul sau distribuţia lor în cei doi plămâni, al căror volum, însumat mental, nu depăşeşte aria/volumul unei sfere cu diametru de 3 cm

Scor lezional 2 (forme moderat avansate): indiferent de volumul sau distribuţia leziunilor în cei doi plămâni, însumarea acestora trebuie să depăşească criteriul limită pentru formele minime, dar să nu fie mai mare de:
- pentru opacităţi de tip diseminativ, suma acestora este mai mică decât un hemitorace;
- pentru opacităţi dense sau confluente (incluzând şi volumul cavităţilor dacă sunt prezente), suma nu poate depăşi 1/2 din aria unui hemitorace sau 1/3 din volumul lui.

Scor lezional 3 (forme foarte avansate): toate formele care depăşesc criteriul maxim al categoriei precedente.

2. *Scor cavitar*
- "0": *Cavernă absentă*
- „?": *Cavernă incertă*: nedocumentată convingător sau cu volum mai mic decât al unei sfere de 2 cm
- „1": Una sau mai multe pierderi de substanţă al căror volum însumat echivalează volumul unei sfere cu diametru între 2 şi 4 cm
- „2": Una sau mai multe caverne al căror volum însumat este mai mare ca la „1" dar nu depăşesc volumul unei sfere cu diametrul de 8 cm.
- "3": Una sau mai multe caverne al căror volum însumat depăşeşte categoria precedentă)

TUBERCULOZA EXTRAPULMONARĂ

Sub acest nume sunt incluse celelalte localizări ale tuberculozei, în afara tuberculozei aparatului respirator, care cuprinde tuberculozele pulmonare,

inclusiv adenopatiile mediastino-hilare din tuberculoza primară, pleureziile tuberculoase şi laringita tuberculoasă. Este vorba deci de tuberculoze extrarespiratorii şi extratoracice.

TUBERCULOZA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Meningo-encefalita tuberculoasă. În ţările cu endemie încă importantă, *meningita tuberculoasă* este una din *complicaţiile grave ale tuberculozei de primoinfecţie*, mai ales la copilul mic. Apare la 2-6 luni de la infecţie şi se asociază adesea cu miliara tuberculoasă. Are o letalitate încă importantă sau conduce la sechele invalidante dacă diagnosticul este tardiv. În ţări cu endemie redusă este o apariţie extrem de rară, mai ales la adult.

Invadarea meningelui rezultă mai ales printr-o diseminare hematogenă şi prin extensie locală de la un focar cazeos din cortexul cerebral ori cerebel (tuberculoame), sau mici focare de veche diseminare în plexul coroid ori într-unul din corpurile vertebrale. Reacţia inflamatorie predomină la baza encefalului unde se formează un exsudat gros care poate uneori conduce la obstruarea foramenului bazal determinând hidrocefalie.

Debutul poate fi *insidios*, extinzându-se pe o perioadă de câteva săptămâni, cu febră, cefalee, fotofobie, redoarea cefei, letargie, stare confuzională, completate eventual ulterior cu semne neurologice de focar: paralizii de nervi cranieni (oculomotor ş.a.) sau de encefalită (stupoare, comă) sau *subacut*, mimând debutul meningitelor bacteriene sau aseptice.

Examenul lichidului cefalo-rahidian obţinut prin puncţie lombară sau suboccipitală relevă:

- lichid clar, uşor hiperpresiv;
- context biochimic particular:

– hiperproteinorahie, uneori suficient de mare, formând o peliculă opalescentă (văl) în lichidul păstrat nemişcat, la frigider;

– hipoglicorahie, ades marcată, uneori discretă;

– hiperclorurorahie;

- număr redus de elemente celulare: câteva sute/mm^3, rareori câteva mii, iniţial predominent polimorfonucleare, ulterior înlocuite cu limfocite;
- examenul bacteriologic poate confirma etiologia; acesta este cu atât mai frecvent pozitiv cu cât volumul de lichid prelucrat este mai mare. Examenul microscopic identifică frecvent (25%) bacili în văl, foarte rar în sediment. Însămânţările pe medii de cultură pentru bK adaugă un plus de probabilitate (poate atinge 75%) confirmării bacteriologice;
- Noi teste diagnostice: mai multe inovaţii tehnice, capabile să demonstreze etiologia tuberculoasă, au fost puse la punct în ultimii ani. Deşi insuficient confirmate în practică, ele prezintă un interes deosebit, cel puţin pentru acele forme de tuberculoză cu risc de evoluţie gravă şi procente de confirmare reduse cu tehnicile clasice. Cele mai promiţătoare dintre ele par a fi:

– detecţia de antigeni specifici prin tehnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay)* sau cu particule de latex ori polistiren „sensibilizate" cu anticorpi specifici;

– detecţia secvenţelor specifice de ADN micobacterian prin reacţia de polimerizare în lanţ PCR (*polymerase chain reaction*) pornind de la sonde specifice, obţinute prin sinteză, cu tehnici de inginerie genetică;

– demonstrarea acidului tuberculostearic prin cromatografie sau spectrometrie de masă, mai ales în lichidele paucicelulare obţinute aseptic, prin puncţie.

Testul tuberculinic (cu 2 sau 10 u.i. PPD) este frecvent (până la 75% din cazuri) pozitiv, mai ales dacă se repetă testarea.

Adeseori examenul radiologic toracic oferă un context sugestiv: fie imagine miliară, mai frecvent la copil, fie sechele ale unor episoade pulmonare vechi.

Tratamentul antituberculos standard este eficace, dar rezultatul lui depinde semnificativ de stadiul bolii în momentul începerii chimioterapiei. Din acest motiv se recomandă începerea tratamentului standard (INH + RMP + PZM) chiar din momentul suspiciunii de meningită tuberculoasă, confirmarea etiologică sau infirmarea (prin validarea altei etiologii) nefiind compromise de tratamentul administrat (mai ales dacă s-a recoltat deja LCR). Corticoterapia de rutină este controversată, dar poate fi o şansă de reducere mai promptă a inflamaţiei şi, respectiv, a sechelelor dacă se aplică imediat după confirmarea diagnosticului.

Tuberculomul cerebral poate fi întâlnit la orice vârstă. Prezentarea clinică este de tip tumoră intracraniană, cu semne de hipertensiune intracraniană, convulsii focale, deficite neurologice focale. Diagnosticul implică investigaţie computer tomografică (CT) sau tip rezonanţă magnetică. Este adesea o surpriză diagnostică intraoperatorie în cursul intervenţiilor pentru suspiciunea de tumoră sau abces cerebral. Tratamentul medicamentos este similar celui administrat în meningoencefalita tuberculoasă.

TUBERCULOZA GANGLIONARĂ (PERIFERICĂ)

Este cea mai comună manifestare extratoracică a tuberculozei *ganglionii cervicali fiind mai frecvent afectaţi.* Localizarea numită „scrofuloză", constând în afectarea grupului ganglionar cervical înalt şi submandibular, consecinţă a primoinfecţiei la nivel oro-faringian, mai frecvent prin consum de lapte contaminat cu *M. bovis*, are mai mult interes istoric.

În prezent, *M. tuberculosis* este izolat ca agent cauzal cel puţin cu aceeaşi frecvenţă ca cel bovin, iar în ţări cu endemie redusă, astfel de adenopatii sunt frecvent determinate de micobacterii atipice.

Afectarea grupului ganglionar supraclavicular este consecinţa unei însămânţări limfatice cu punct de plecare în ganglionii mediastinali, la rândul lor afectaţi de la ganglionii hilari şi intrapulmonari. Alte localizări ganglio-

nare, cervicale atipice, axilare sau inghinale, sunt uneori consecinţa unei infecţii accidentale cu poartă de intrare neobişnuită. Alteori, acestea reflectă o însămânţare limfo-hematogenă. Afectarea simultană a ganglionilor intra- şi extratoracici se întâlneşte frecvent în tuberculoza la infectaţii HIV/bolnavi SIDA.

Ganglionii cu tuberculoză sunt identificabili prin inspecţie şi/sau palpare; aceştia sunt în general nedureroşi, pot deveni fluctuenţi, conflua şi fistuliza; canalele fistulare secretă timp de luni sau ani, cu eventuale perioade intermitente de remisiune şi reactivare. *Diagnosticul* se face prin identificarea bacilului în secreţia fistulară sau prin examen histopatologic şi bacteriologic al biopsiei ganglionare.

Tratamentul antituberculos de scurtă durată este necesar, eficient şi suficient (cu toate că tendinţa la recidivă locală tardivă nu este exclusă); exereza unor mase ganglionare mari şi accesibile este justificată. Vindecările (mai ales cele spontane, din epoca preterapeutică) se însoţeau frecvent de depunere de calciu; identificarea radiologică a unor opacităţi dense cu lizereu sau granulaţii calcare în regiunea cervicală sau axilară reprezintă astfel de adenopatii tuberculoase vechi, vindecate.

TUBERCULOZA URO-GENITALĂ

Este a doua localizare, ca frecvenţă, a tuberculozelor extratoracice.

Tuberculoza urinară. Îşi are originea în însămânţările din corticala renală. După o perioadă variabilă de „dormanţă", aceste focare se activează, determină apariţia unuia sau mai multor focare cazeoase care se pot lichefia şi deschide în canalele urinare, determinând apariţia de „abcese" (cavităţi) renale. Din acestea, bacilii se împrăştie la restul tractului urinar, unde evoluţia lor se traduce prin cicatrice deformante sau obstructive. Hidronefroza instalată, alături de procesele cazeoase renale, pot duce la excluderea funcţională a rinichiului.

Simptomatologia poate fi discretă şi ignorată până când rinichiul hidronefrotic se infectează secundar sau până se instalează o cistită tuberculoasă secundară, cu disurie. Mult înainte de instalarea unei simptomatologii evidente, examenul de urină poate evidenţia hematurie, albuminurie şi piurie, simultan şi în contrast cu negativitatea uroculturilor pentru flora banală.

Acest context trebuie să impună examen radio(uro)grafic şi control prin culturi pentru bK în urină, eventual cistoscopie. Pentru examenul bacteriologic se recomandă prima emisiune matinală, la nevoie repetat în zile diferite.

Tuberculoza renală răspunde bine la tratamentul antituberculos standard. Exereza renală este controversată azi, dar se tentează restaurarea permeabilităţii canaliculare în cazul conservării parţiale a funcţiei renale.

Tuberculoza genitală. La bărbat poate afecta prostata, veziculele seminale şi epididimul. Inflamaţia acută este ulterior înlocuită de apariţia de noduli duri sau de obstrucţii canaliculare. Diagnosticul se stabileşte prin identificarea baclilor în urină, lichid de puncţie sau biopsie.

La femeie **salpingita tuberculoasă** este cea mai frecventă manifestare, dar este posibilă şi localizarea uterină sau ovariană. Tuberculoza genitală feminină conduce cel mai adesea la sterilitate şi poate fi originea unei peritonite de vecinătate.

Diagnosticul se pune în condiţiile unei simptomatologii de inflamaţie cronică pelvină la care biopsia de endometru sau cea ţintită în cursul laparotomiei asigură confirmarea histopatologică. Se poate tenta cultivarea bacililor din sângele menstrual.

Tratamentul antituberculos standard este eficace, dar incapabil să înlăture leziunile cicatriceale.

TUBERCULOZA OSTEO-ARTICULARĂ

Patogenie. Afectarea tuberculoasă a scheletului este, de obicei, de *origine hematogenă*, datorându-se activării unor focare de însămânţare realizate cu ocazia primoinfecţiei. Clasic, se consideră că, în calendarul evoluţiei infecţiei tuberculoase, localizările osteo-articulare se manifestă precoce, la 1-5 ani de la primoinfecţie. Sunt deci forme frecvent întâlnite la copil, în zone cu incidenţă mare, şi „accidente" de reactivare tardivă la vârstnici, în ţări cu risc de infecţie mic. O evaluare recentă, analizând intervalul dintre momentul primoinfecţiei (la cazuri la care aceasta a putut fi determinată precis) şi debutul localizării osteo-articulare, a stabilit o durată medie a intervalului de 17 ani.

Aspecte clinice. Poate fi afectată orice parte a scheletului, inclusiv coastele sau articulaţiile mici de la mână sau picior şi pot fi constatate localizări multiple. *Cea mai frecventă localizare este coloana vertebrală* (30-50% din cazuri), în special în regiunea dorsală inferioară şi lombară (maximum de frecvenţă T_{10} şi, rar, regiunea cervicală), urmată de articulaţiile solicitate de greutate (şold, genunchi, gleznă).

Tablou clinic la debut este relativ discret, astfel încât diagnosticul poate fi întârziat luni sau ani. Adesea apare durere locală, ameliorată la repaus, cu intensitate proporţională cu solicitarea gravitaţională a regiunii afecte (deci aproape absentă la localizările membrului superior sau coastelor) şi limitare a mişcărilor. Pot fi prezente subfebrilitatea, scăderea ponderală. Semnele de compresie medulară sau radiculară pot fi primele elemente care alarmează bolnavul şi-l determină să se adreseze medicului. Se pot forma abcese reci, mai frecvent paravertebrale, care pot fuza în vecinătate sau la distanţă – de exemplu de-a lungul psoasului sau retrofaringian. Abcesele reci, clinic palpabile, se întâlnesc la aproximativ 25% din tuberculozele vertebrale, în ţările cu endemie severă. Se pot identifica deformări (gibozitate).

Radiologic leziunile apar în regiunea anterioară şi inferioară sau superioară a unui corp vertebral, cuprind discul intervertebral şi se extind la vertebra vecină (subiacentă, respectiv supraiacentă). Se constată îngustarea spaţiului intervertebral cu erodarea platourilor vertebrale vecine, urmate de distrucţia şi colapsul corpului vertebral.

Abcesul rece paravertebral apare cu lărgire a mediastinului, sau opacitate ovalară paravertebrală retromediastinală. În localizările periferice, modificările iniţiale constau de asemenea din osteoporoză cu eroziuni subcondrale şi diminuarea spaţiului articular.

Pentru diagnosticul diferenţial radiologic trebuie ţinut seama că focarele osteomielitice determinate de piogeni au semne de formare de os nou (scleroză), iar procesele tumorale conservă discul intervertebral.

Diagnosticul sugerat de contextul clinic şi radiologic, de coexistenţa altor localizări bacilare (active sau stabilizate) şi de testul tuberculinic frecvent pozitiv, se confirmă bacteriologic (în lichid sinovial) sau histopatologic. Imaginile obţinute prin CT (tomografie computerizată) sau MR (rezonanţă magnetică) au adus de asemenea informaţii utile pentru diagnosticul diferenţial şi stabilirea exactă a extensiei leziunilor.

Tuberculoza vertebrală are tendinţă naturală de vindecare prin fuziunea spontană a corpurilor vertebrelor afectate. Regimurile terapeutice actuale de scurtă durată sunt eficiente şi suficiente. Repausul prelungit la pat, imobilizarea coloanei şi osteosinteza au indicaţie ocazională (semne de compresie medulară sau alte deficite neurologice persistente).

TUBERCULOZA APARATULUI DIGESTIV

Primoinfecţia pe cale digestivă este posibilă şi cu mult timp înainte era foarte frecventă.

Poarta de intrare se află la nivelul mucoasei gingivale, a faringelui, amigdalelor sau al plăcilor Peyer din intestin, cu afectarea grupului ganglionar satelit. Adesea oculte, aceste forme de primoinfecţie pot evolua spre forme clinic manifeste.

Tuberculoza intestinală. A constituit în epoca prechimioterapică o „complicaţie" ce însoţea atât de frecvent tuberculoza pulmonară încât, la majoritatea bolnavilor, se justifica investigaţia radiologică a intestinului. În prezent este o localizare rară, cu excepţia pacienţilor imunodeficienţi. Deşi poate afecta tubul digestiv la orice nivel, cea mai frecvent afectată este zona ileocecală. Determină leziuni ulcerative, modificări hiperplastice sau combinaţii cu pondere variabilă între acestea.

Simptomatologia iniţială este nespecifică: inapetenţă, deficit ponderal, durere abdominală şi alternanţe de diaree – constipaţie, dar se pot înregistra sângerări, formare de fistule, obstrucţie, mase tumorale.

Diagnosticul diferenţial curent vizează boala Crohn, carcinomul, rareori diverticulita sau afecţiunile inflamatorii intestinale nespecifice.

Tuberculoza intestinală este adesea un diagnostic surpriză în cursul unei laparotomii sau la autopsie.

Răspunde bine la administrarea tratamentului standard deşi uneori e necesară şi o „corectură chirurgicală" a complicaţiilor locale.

Tuberculoza peritoneală. Rezultă din însămânţările hematogene sau extensia locală, cu punct de plecare în focare de tuberculoză intestinală,

ganglionară mezenterică sau genitală (tubară). Se prezintă clinic sub două forme:

- *peritonita cronică adezivă*, exprimată clinic prin inapetenţă, deficit ponderal, subfebrilitate şi mase tumorale abdominale;
- *ascita „nedureroasă“* este forma mai frecventă, dificil de diferenţiat de ascita ciroticilor alcoolici şi de ascitele neoplazice; triada ascită, febră şi IDR pozitiv o poate sugera ca probabilă. Puncţia-biopsie peritoneală, examenul citologic al lichidului, laparoscopia sau laparotomia sunt căile uzuale de confirmare a etiologiei.

În tuberculoza peritoneală eficacitatea regimurilor simple de 6 luni este bună, iar corticoterapia scurtă, imediat după confirmarea diagnosticului, acceptabilă.

Tuberculoza hepatică şi/sau splenică. Sunt diagnosticate ocazional cu ocazia unor laparoscopii sau laparotomii de altă intenţie sau cu ocazia unor puncţii hepatice vizând diagnosticul unei hepatomegalii, al unui icter sau anomalii funcţionale hepatice. Deşi diseminarea hepatică şi splenică sunt uzuale în miliare/granulii, nu determină o simptomatologie aparte, iar evoluţia locală este benignă şi regresivă.

TUBERCULOZA CUTANATĂ

Este o localizare rară, apărând uneori prin inocularea accidentală, la lucrători din laboratoare bacteriologice şi anatomo-patologice. Alte manifestări cutanate sunt cele de tip „lupus vulgaris“, din care pot fi identificaţi bacilui şi „tuberculidele“, considerate manifestări de hipersensibilitate, în care nu se identifică bacili. Confirmarea diagnostică se face prin biopsie. Răspunde prompt la tratamentul standard.

PATOLOGIA MICOBACTERIANĂ LA INFECTAŢII HIV

TUBERCULOZA LA INFECTAŢII HIV

Epidemiologie. Asocierea tuberculozei cu SIDA a fost pentru prima oară semnalată la haitienii din Florida în 1984. Semnificaţia epidemiologică, impactul infecţiei HIV asupra incidenţei tuberculozei s-a impus în 1988: pentru prima oară în 33 de ani de declarare obligatorie a tuberculozei în SUA, incidenţa acestei boli a înregistrat o creştere şi aceasta s-a datorat excedentului de cazuri apărut la persoane HIV+. Acest excedent datorat infecţiei HIV a cumulat, între 1985-1989, în SUA, un supliment de aproximativ 25 000 cazuri noi. În anul 1987, tuberculoza extrapulmonară a fost inclusă pe lista bolilor markeri de SIDA la persoanele HIV+. Ulterior datele disponibile în ţări din Africa (în care ambele infecţii sunt foarte răspândite), au confirmat că cele două infecţii sunt o asociere reciproc dezavantajoasă.

Efecte ale infecţiei HIV asupra tuberculozei. Alterarea progresivă a capacităţii de răspuns imun în cursul evoluţiei infecţiei HIV se însoţeşte de

exprimarea unui risc crescut de îmbolnăvire la persoanele dublu infectate. Acest risc poate fi evidenţiat în studii prospective: astfel, pe parcursul urmăririi timp de 2 ani a unei cohorte de infectaţi HIV (drogaţi i.v.), nu s-a înregistrat nici un caz de tuberculoză în subgrupul HIV+ IDR-, spre deosebire de grupul HIV+ IDR+ la care tuberculoza a fost diagnosticată la 14% dintre subiecţi. Se acceptă, pe baza datelor disponibile în prezent, că riscul de îmbolnăvire tuberculoasă în populaţia dublu infectată (cu *M. tuberculosis* şi HIV) este de cel puţin 30%, ceea ce înseamnă cel puţin o triplare a formelor clinice de tuberculoză în subpopulaţia IDR+ HIV+ faţă de populaţia standard IDR- HIV- luată ca martor.

Consecinţele acestor fapte asupra endemiei tuberculoase dintr-un anume teritoriu depind de:

- prevalenţa infecţiei HIV în populaţie şi dinamica ei;
- profilul preponderent de răspândire a infecţiei HIV în respectiva populaţie (tip I sau II Mann). În majoritatea ţărilor din Africa şi Asia, infecţia HIV se transmite preponderent în profil II: heterosexual, transplacentar şi ocazional parenteral, astfel încât ea este mult mai uniform şi mai larg răspândită în populaţie, cuprinde egal ambele sexe şi grupele de vârstă 15-55 ani (active sexual). În contextul unei prevalenţe înalte a infecţiei cu *M. tuberculosis* în aceste ţări (prevalenţa infecţiei la populaţia 15-50 ani este de 40-50 %), impactul epidemiei HIV asupra endemiei tuberculoase este dramatic;
- prevalenţa infecţiei tuberculoase la adulţi (15-55 ani);
- riscul anual de infecţie tuberculoasă şi dinamica lui;
- randamentul principalelor acţiuni de luptă antituberculoasă în teritoriul analizat: proporţia de depistare a cazurilor active (noi sau recăderi), proporţia cazurilor de tuberculoză luate în tratament şi vindecate.

Infecţia HIV modifică nu numai proporţia de îmbolnăviţi printre persoanele deja infectate, dar poate să determine direct, prin creşterea numărului de surse şi indirect, prin *creşterea ratei de infecţii determinate de o sursă*, creşterea riscului anual de infecţie. Toate aceste influenţe patogenice sunt modulate semnificativ de eficienţa măsurilor de combatere a tuberculozei în ţările cu prevalenţă mare a ambelor infecţii (cum sunt majoritatea ţărilor din Africa şi Asia). Incidenţa tuberculozei înregistrează o creştere accentuată când programele de control al tuberculozei sunt inexistente sau ineficace (de exemplu în Malawi, între 1985 şi 1989 incidenţa globală a crescut în medie cu 20% pe an, iar incidenţa cazurilor sursă cu 15% pe an), dar riscul anual de infecţie declină dacă depistarea şi tratamentul tuberculozei au o eficacitate acceptabilă (exemplu: Tanzania).

Prevalenţa infecţiei HIV este încă greu de estimat. OMS aprecia în 1990 existenţa a 8-10 000 000 persoane infectate HIV, din care peste 5 000 000 în Africa şi peste 500 000 în Asia. Pentru anul 2 000 se estimează între 12-18 000 000 infectaţi HIV, din care 5-6 000 000 bolnavi SIDA. Admiţând că riscul de infecţie tuberculoasă şi riscul de infecţie HIV sunt riscuri independente, s-a estimat existenţa a 3 000 000 persoane dublu infectate (IDR+ HIV+) în 1990.

Riscul suplimentar indus de coexistenţa infecţiei HIV poate fi estimat din raportul dintre prevalenţa infecţiei HIV la bolnavii de tuberculoză în comparaţie cu prevalenţa HIV+ la adulţii aparent sănătoşi din populaţia generală; în diferite studii el este de 3-13 ori mai mare. Se acceptă un risc relativ mediu de 3-6 ori mai mare pentru îmbolnăvirea tuberculoasă la infectaţii HIV decât în populaţia generală, ceea ce face din coexistenţa infecţiei HIV cel mai potent factor favorizant al tuberculozei cunoscut în prezent.

Efectele tuberculozei asupra evoluţiei infecţiei HIV. Deoarece tuberculoza apare ca manifestare precoce în cursul infecţiei HIV şi determină un amplu răspuns imun mediat celular din partea organismului gazdă, implicând pentru acesta un număr important de limfocite, macrofage şi inducând secreţia unor cantităţi importante de limfokine, ea acţionează cu un cofactor important în accelerarea evoluţiei infecţiei HIV spre stadiul ei final, de imunosupresie gravă: SIDA.

Efectul favorizant asupra multiplicării virusului şi lizei limfocitelor T^{4+} se datorează stimulării multiplicării limfocitare prin antigenele micobacteriene, eliberării viruşilor stocaţi în macrofagele pulmonare în urma citolizei acestora prin mecanismele de hipersensibilitate celulară (în leziunile tuberculoase) şi cantităţile importante de citokine implicate în patogenia leziunilor specifice.

Patogeneza tuberculozei la infectaţii HIV. În condiţii normale, numai 10% din persoanele infectate cu *M. tuberculosis* fac un puseu de tuberculoză pe parcursul întregii lor vieţi, restul de 90% beneficiind de efectul unei protecţii imune. Alterarea progresivă a capacităţii de răspuns imun în cursul evoluţiei infecţiei HIV aduce un risc crescut de îmbolnăvire persoanelor dublu infectate.

Dinamica apariţiei acestor îmbolnăviri are elemente specifice: primele apar formele clasice de boală, similare îmbolnăvirilor din populaţia generală (HIV-), care nu implică o deteriorare suplimentară a răspunsului imun şi care nu diferă de îmbolnăvirile înregistrate în populaţia HIV-. În continuarea acestora, progresiv se adaugă un supliment de îmbolnăviri favorizate de deteriorarea, la început mai discretă, ulterior mai accentuată, a capacităţii de răspuns imun, până la epuizarea surplusului posibil de reactivări; pe măsură ce alterarea răspunsului imun celular este mai amplă, prezentarea clinică a bolii poate diferi, mai mult sau mai puţin, de cea clasică. În fine, deteriorarea protecţiei imune poate să atingă niveluri la care însuşi riscul de infecţie tuberculoasă să fie exacerbat.

Primoinfecţiile apărute în acest context *diferă* de cele uzuale *ca poartă de intrare* (proporţia primoinfecţiilor digestive mai mare la infectaţii HIV) şi *ca tendinţă evolutivă* (formele benigne, autolimitative, spontan regresive, fiind în acest context absente).

Diseminarea limfo-hematogenă este mai pregnantă, dacă nu dominantă, în primoinfecţiile persoanelor HIV+ cu deficit imun; astfel, localizările diseminative din ficat şi măduva hematoformatoare, prezente şi la primoinfecţiile

comune (dar spontan şi rapid regresive), domină la infectaţii HIV tabloul clinic, cel puţin din punctul de vedere al valorificării diagnostice.

În lumina celor prezentate se înţelege că *riscul îmbolnvirii de tuberculoză se manifestă precoce în evoluţia infecţiei* HIV, el precedă momentul infecţiei (este prezent în populaţia HIV$^-$) şi coexistă încă din fazele iniţiale ale infecţiei HIV, când nu s-a deteriorat încă capacitatea de răspuns imun. Riscul se amplifică proporţional cu această deteriorare, epuizându-se (din punctul de vedere al rinichiului de îmbolnăvire prin reactivare endogenă) înainte ca imunosupresia să atingă o amploare extremă. Fazele mai avansate de imunosupresie adaugă o exagerare a riscului de primoinfecţie tuberculoasă, care, odată realizată în acest stadiu, îmbracă aspecte clinice şi evolutive particulare, particularităţi pe care le amplifică proporţional cu gradul deteriorării imune. În final, media acestor situaţii face ca tuberculoza să fie, cronologic, primul martor clinic al deteriorării imune.

Evoluţia diferită a infecţiei cu *M. tuberculosis* la persoane normale şi la infecţii HIV permite o mai corectă înţelegere şi apreciere a patogenităţii acestui germen care, strict patogen pentru 10% din populaţie, se comportă ca oportunist la restul de 90% din infectaţi, fiind în acelaşi timp cel mai „agresiv" dintre oportunişti.

Aspecte clinice şi elemente de diagnostic pozitiv. În general, *tuberculoza comună* (ftizia) este *cea mai frecvent întâlnită* patologie asociată infecţiei HIV în teritoriile cu endemie tuberculoasă ridicată. În aceste teritorii predomină localizările pulmonare ale bolii, iar tabloul clinico-radiologic şi elementele de diagnostic pozitiv sunt similare celui cunoscut la populaţia neinfectată HIV. Elementul particular îl constituie frecvenţa mare a îmbolnăvirilor.

În teritoriile în care endemia tuberculoasă este redusă, tuberculoza pierde primul loc ca patologie asociată infecţiei HIV. Ea se manifestă mai târziu, pe parcursul evoluţiei infecţiei HIV şi îmbracă mai frecvente aspecte clinico-radiologice particulare. Unele din prezentările clinice (în special localizările extrapulmonare) sunt martore ale unei imunosupresii suficient de marcate pentru a justifica desemnarea lor ca diagnostic-marker al stadiului SIDA. În aceste cazuri, în funcţie de nivelul depresiei imune atinse în momentul îmbolnăvirii tuberculoase, prezentarea clinică a tuberculozei poate fi diferită de aspectele comune: lipsa formelor cavitare şi volumul discret al modificărilor granulomatoase pulmonare traduc numărul redus de celule specifice (limfocite şi macrofage) antrenate patogenic în răspunsul gazdei faţă de multiplicarea micobacteriilor parazite. *Predomină aspectele de tip tuberculoză de primoinfecţie* (în oarecare măsură similar celei survenite la copilul mic, pe fondul unei anumite „imaturităţi" a răspunsului imun), definit de preponderenţa afectării ganglionare, adesea traducând cu poartă de intrare digestivă, frecvenţa localizărilor extrapulmonare şi tendinţa la diseminare limfohematogenă. Radiologic, aceasta se reflectă în existenţa adenopatiilor hilare sau mediastinale (rareori cu focare de consolidare atelectatică, predominant în lobul mediu), imagine miliară sau desen reticulo-nodular de infiltrat interstiţial

difuz. Coexistenţa unor diseminări hepatice şi în măduva hematoformatoare este frecventă şi persistentă, putând fi valorificată diagnostic prin identificarea bacililor în fragmentele bioptice (prin colorare specifică sau cultivare).

În aceste prezentări clinice, numărul limfocitelor T^{4+} este redus, demonstrând că aceste forme sunt manifestări ale stadiilor avansate de evoluţie şi justificând utilizarea lor ca markeri SIDA. Clinic acesta se traduce în estomparea răspunsului dermic la antigenul specific: în acest context se acceptă ca orice test tuberculinic cu dimensiuni de cel puţin 5 mm să fie considerat pozitiv la o persoană cu infecţie HIV documentată, iar negativitatea testului dermic să piardă semnificaţia de excludere a infecţiei tuberculoase.

Multe din aceste manifestări particulare ale tuberculozei, mai ales localizările ei extrapulmonare pot fi contemporane cu alte infecţii oportuniste specifice SIDA. Din această cauză simptome ca febra, transpiraţiile nocturne, inapetenţa şi deficitul ponderal progresiv, tusea sau dispneea sunt des întâlnite, oricare din ele poate să constituie un simptom semnal, dar sunt lipsite de semnificaţie etiologică, putând fi datorate atât tuberculozei evolutive, cât şi celorlalte infecţii oportuniste sau însăşi infecţiei cu HIV. Diagnosticul de certitudine se bazează pe identificarea bK în spută sau în lavajul bronhio-lo-alveolar (prezent la 50-80% din formele pulmonare). În localizările extrapulmonare, bacilul poate fi identificat în produsul de puncţie ganglionară. Poliadenopatia, iniţial prezentă la majoritatea infectaţilor HIV şi datorată direct acestei infecţii, dispare ulterior, ganglionii devenind hipoplazici; reapariţia ei în stadiile avansate – coexistând deci cu limfocitopenii marcate – traduce, de regulă, evoluţia unei infecţii oportuniste, adesea tuberculoasă sau cu micobacterii atipice. Hemocultura şi coprocultura (practicată în cazul unor scaune diareice persistente) pentru bK sunt frecvent surse de confirmare a unei tuberculoze evolutive.

Tratamentul tuberculozei la infectaţii HIV. Regimurile standard sunt eficace şi capabile să asigure o vindecare stabilă (sterilizare?) cu condiţia să fie administrate corect. Durata globală a tratamentului trebuie prelungită la 9 luni, imunodepresia constituind un criteriu major pentru aceasta. Datorită fie structurii particulare a populaţiei de bolnavi (drogaţi, marginalizaţi social), fie patologiei coexistente, toleranţa tratamentului antituberculos este redusă şi riscul întreruperilor terapeutice sau a abandonului impun o motivare susţinută şi o supraveghere atentă.

Profilaxia tuberculozei la infectaţii HIV. Deoarece persoanele dublu infectate HIV^+ IDR^+ au un risc semnificativ de a face tuberculoză, chimioprofilaxia este justificată şi s-a demonstrat eficace *pe plan individual.* Pentru aceasta se recomandă ca orice persoană identificată ca HIV^+ să fie testată tuberculinic; în eventualitatea în care este IDR^+ (are o reacţie de minim 5 mm) şi controlul radiologic şi bacteriologic exclud o tuberculoză evolutivă, se va administra o cură standard de chimioprofilaxie cu Izoniazidă, timp de 6 luni. Este în curs de evaluare, în cadrul unor studii clinice controlate, chimioprofilaxia de scurtă durată (3 luni cu INH + RMP + PZM).

Prevenirea contagiului interindividual având ca sursă bolnavi de tuberculoză HIV pozitivi. Un prim aspect se referă la *evitarea transmiterii HIV*: trebuie evitate cât mai mult posibil administrările parenterale, de exemplu, din acest motiv se renunţă la utilizarea SM în schemele terapeutice; trebuie asigurate circuite sigure de colectare şi distrugere (prin incinerare) a instrumentarului de unică folosinţă şi deşeurile contaminate provenind de la bolnavi.

Un al doilea aspect se referă la *protecţia contra diseminării infecţiei tuberculoase*. Îmbolnăvirile survenind la pacienţi în stadii avansate ale infecţiei HIV sunt expuse riscului de ignorare a diagnosticului de tuberculoză, datorită aspectului clinic neobişnuit sub care aceasta se manifestă. Tusea, adesea exacerbată de coexistenţa altor infecţii respiratorii sau de unele tratamente adresate lor poate să favorizeze într-o măsură nebănuită riscul de contaminare. În afara virusului HIV, *M. tuberculosis* este singurul germen periclitant pentru cei din jur pe care bolnavul HIV$^+$ îl poate disemina, astfel că identificarea prezenţei acestuia trebuie să fie o preocupare permanentă în faţa oricărei persoane infectate HIV.

PATOLOGIA CU MICOBACTERII ATIPICE LA INFECTAŢII HIV

M. avium şi SIDA. *Epidemiologie.* Dintre micobacteriile oportuniste (facultativ patogene la om), cel mai frecvent implicate ca agenţi patogeni la infectaţii HIV sunt speciile complexului *M. avium – M. intracelulare.* Sunt specii larg răspândite în sol şi ape, care pot coloniza organismul uman în copilărie înaintea unei eventuale infecţii cu *M. tuberculosis*, dar putând să fie dobândite şi ulterior infecţiei cu HIV, dată fiind larga lor disponibilitate în mediul exterior.

Micobacteriile atipice pot să colonizeze organismul uman pe cale digestivă sau aeriană. La imunodeprimaţi HIV determină o patologie de tip diseminativ, care, odată diagnosticată, constituie un criteriu diagnostic al (stadiului) SIDA. Frecvenţa recunoaşterii acestor micobacterii la bolnavii SIDA în literatura de specialitate depinde de momentul investigării: ante-mortem astfel de micobacterii au putut fi izolate de la 20-30% din bolnavii SIDA, iar la autopsie a fost documentată prezenţa lor la 50-80% din bolnavi.

Tablou clinic, radiologie şi context diagnostic. Micobacteriile atipice determină îmbolnăviri numai într-un stadiu avansat de imunosupresie la infectaţii HIV, cel mai adesea coexistând infecţii cu alţi „oportunişti". Manifestările patologice identificate sunt greu de atribuit cu precizie unui anumit tip de oportunist. Dacă se încearcă a se atribui ca specifică unei anume specii oportuniste tabloul clinico-radiologic prezent în momentul în care această specie era singura documentată (situaţie care nu înseamnă că totdeauna era şi singura prezentă), se remarcă că tabloul clinico-radiologic considerat specific diferitelor specii oportuniste se susprapune cel puţin parţial. Din această cauză este important ca în practică, odată identificat un tablou clinico-radio-

logic compatibil cu patologie de imuno-supresat, să se declanşeze un stereotip de tentative de identificare a unui spectru cât mai larg şi complet de agenţi infecţioşi posibil implicaţi patogen, care să se repete, indiferent dacă s-a soldat cu identificarea unuia sau chiar a mai multor agenţi.

În cazul infecţiilor cu micobacterii atipice (cel mai adesea *M. avium*), tabloul clinic arată de obicei: febră, transpiraţii, deficit ponderal, manifestări digestive de tip durere abdominală şi diaree, tuse şi/sau dispnee. Tabloul radiologic presupune identificarea de adenopatii hilare ori mediastinale şi/sau infiltrate interstiţiale sau micronodulare difuz distribuite, cu progresie centrată pe regiunea hilară.

Diagnosticul se bazează aproape exclusiv pe izolarea în culturi a micobacteriei din spută, lichidul de lavaj bronhoalveolar şi/sau sânge, în contextul unui bolnav HIV^+ care manifestă elemente ale contextului clinico-radiologic descris anterior.

După izolarea repetată de micobacterii, se începe tratamentul antituberculos standard, urmând ca eforturi ulterioare de identificare (implicând adesea subculturi) să precizeze specia implicată şi eventual să determine spectrul de sensibilitate la medicamente *in vitro*.

Tratament. M. avium, în special variantele frecvent izolate de la bolnavii SIDA, sunt tulpini cu multiple chimiorezistenţe (naturale) la medicamentele antituberculoase şi nu s-a definit încă o schemă terapeutică sigur eficace. În orice caz, odată cu izolarea din produsele patologice ale unui bolnav SIDA a unor colonii de micobacterii se recomandă începerea unui tratament asociind 4-5 medicamente antibacilare comune (INH + RMP + PZM + SM + EMB).

După identificarea unei micobacterii atipice se poate încerca adaptarea asocierii de medicamente administrate la spectrul de sensibilităţi *in vitro* identificat. În cazul *M. avium* rezultatele terapeutice sunt modeste în prezent. Sunt în curs de evaluare formule bazate pe asocierea de Rifampicină 600 mg + Etambutol (15 mg/kg corp) + Ciprofloxacină (1-1,5 g) + Clofazimină (100-200 mg) + Amikacină (10 mg/kg corp). Se studiază eficacitatea altor chinolone în comparaţie cu Ciprofloxacina. Par promiţătoare unele macrolide noi (claritromicina, azitromicina) sau noi derivaţi de Rifampicină SV (Rifabutin, Ansamicina).

Micobacteriile oportuniste nu prezintă risc de contagiu interuman, eficacitatea tratamentului este incertă, iar toleranţa lui este dificilă şi adesea grevează serios confortul bolnavului. În decizia de tratament medicul trebuie să pornească de la premisa că bolnavul SIDA purtător al unei infecţii cu *M. avium* s-ar putea să moară cu această infecţie, dar nu neapărat din cauza ei, astfel încât decizia terapeutică trebuie să aparţină bolnavului.

Alte micobacterii oportuniste implicate patogenetic la om. O mulţime de alte specii micobacteriene au fost izolate de la pacienţi cu imunosupresie documentată. Unele din ele sunt cunoscute că determină ocazional manifestări patologice şi la persoane fără o imunodepresie patentă, grefându-se

pe leziuni preexistente. Lista următoare nu este completă sau definitivă, având numai o valoare orientativă.

M. kansasii, M. haemophilum, M. scrofulaceum, M. flavescens, M. xenopi, M. malmoense, M. szulgai, M. simiae, M. fortuitum, M. ulcerans şi *M. marinum* sunt curent citate ca specii capabile să infecteze organismul uman, fie în prezenţa unor condiţii variate de imunodepresie, fie în leziuni preexistente. Pentru că sunt larg răspândite în mediul exterior, simpla izolare (cultivare) ocazională a unor astfel de specii, chiar de la persoane cu imunosupresie documentată, nu este suficientă pentru a le implica patogenic, pentru aceasta trebuie acceptate drept condiţii minimale izolarea repetată (de minim 2 ori), din produse patologice recoltate la interval de cel puţin 7 zile şi provenind de la un pacient care prezintă un context clinic sau radiologic compatibil.

Localizările pulmonare, digestive sau infecţiile generalizate incriminează adesea speciile: *M. kansasii* (micobacteria atipică cel mai frecvent izolată din leziuni pulmonare, înainte de extinderea infecţiilor HIV, în Anglia şi în statele nordice ale S.U.A.), *M. malboense, M. xenopi* (mai frecvent izolat în nordul Franţei şi sudul Angliei). Aceleaşi specii au fost izolate ocazional din adenopatii cervicale, cu evoluţie spontană dar foarte lent regresivă şi care, puncţionate, au fistulizat şi supurat prelungit. Pentru localizări ganglionare de acest tip (cel puţin înainte de extinderea infecţiilor HIV), speciile cel mai frecvent implicate patogenic erau *M. avium, M. intracellulare* şi *M. malmoense.*

Infecţii ale pielii sau abcese localizate au implicat frecvent câteva specii: *M. marinum* esre recunoscut ca agent cauzal al granuloamelor de piscină sau al granuloamelor de acvariu. *M. ulcerans* este cauza unor ulceraţii superficiale (cunoscute sub numele de ulcer de Buruli) care au tendinţă spontană de vindecare, *M. fortuitum* a fost izolat din abcese determinate de administrarea parenterală (subcutanat, intramusculară) a variate medicamente.

ALTE BOLI ACTINOMICOTICE

Actinomicozele. Speciile genului *Actinomyces* şi *Arahnia* sunt organisme filamentoase grampozitive, cu creştere lentă, care se diferenţiază de fungi prin lipsa membranei nucleare, lipsa chitinei în peretele celular şi multiplicarea (reproducerea) prin fragmentarea filamentelor, nu prin spori. Cele mai multe tulpini (inclusiv *Actinomyces israeli)* sunt anaerobe sau microaerofile, cresc la 37°C formând colonii mature în aproximativ o săptămână. Sunt saprofite în cavitatea bucală a omului şi animalelor, de unde pot fi aspirate în plămân. Speciile mai frecvent implicate în patologie sunt: *Actinomyces israeli, A. odontolyticus* (agent al tartrului dentar), *Arachnia propionica.*

Îmbolnăvirile sunt favorizate de malnutriţie şi alcoolism, de igiena dentară precară. Cea mai frecventă manifestare clinică este abcesul cervico-facial în care necroza transgresează planurile tisulare. Se întâlnesc şi *forme pulmo-*

nare cu simptome reduse (tuse, expectorație purulentă cu „granule de sulf", ocazional hemoptizie) și alterare discretă a stării generale (subfebrilitate, deficit ponderal).

Imaginea radiologică este variată și polimorfă, cu aspecte de condensare, fibroză, cavități, empiem. Prezența de metastaze septice în țesutul subcutanat sugerează și ușurează diagnosticul prin posibilitatea identificării agentului în puroiul extras prin puncție.

Sensibilitatea germenului este foarte bună la Penicilină; se recomandă 10 milioane u./zi în perfuzie, 4-6 săptămâni, urmat de administrare per orală până la 6 luni și drenaj chirurgical al abceselor sau empiemului.

Nocardiozele. Speciile de *Nocardia*, organisme filamentoase slab gram-pozitive (și acid-alcoolo-rezistente) cu tendința de a se fragmenta în forme cocobacilare, aerobe și multiplicându-se la un evantai larg de temperaturi, sunt saprofite pe sol, în materiale organice în curs de descompunere, și pot ajunge în plămân pe cale inhalatorie sub formă de aerosoli. Nu produce spori. Speciile ocazionale patogene la om sunt *Nocardia asteroides* și, mai rar, *N. braziliensis* sau *N. farcinica.*

Îmbolnăvirile oportuniste se produc la imunosupresați, alcoolici etc. *Aspectul clinic* nu se poate diferenția de alte infecții pulmonare cronice prin simptomatologie (tuse, spută purulentă, inapetență și deficit ponderal) sau imagine radiologică (care reproduce aspectele diverse și polimorfe din tuberculoză). Se citează posibila extensie prin continuitatea la pleură sau mediastin sau diseminări hematogene. *Diagnosticul* se confirmă prin examenul sputei sau al materialelor histologice cu colorație Gram.

Tratamentul indicat este cu sulfamide (sulfadiazină până la 9 g/zi) sau eritromicină, tobramicină, amikacină, cicloserină.

TRATAMENTUL TUBERCULOZEI

INTRODUCERE

Obiectivele tratamentului antituberculos. Dat fiind caracterul de boală infecto-contagioasă endemică cu ample consecințe sociale, tratamentul tuberculozei trebuie să aibă în vedere, simultan, două obiective:

- *individual* (reprezentând interesele pacientului) să vindece boala conservând sau restaurând cât mai repede capacitatea de muncă și integrarea în familie și societate a pacientului, într-un cuvânt poziția socială și economică;
- *comunitar* (reprezentând interesele colectivității căreia îi aparține pacientul): să utilizeze cât mai eficient resursele disponibile pentru a reduce riscul de infecție și/sau îmbolnăvire în colectivitate, îmbunătățind astfel nivelul endemiei tuberculoase și, prin aceasta, condițiile economice și sociale ale populației.

Ambele aspecte impun o evaluare permanentă a desfășurării și eficienței tratamentului și respectarea regulii: *tratamentul tuberculozei nu trebuie început înainte de a asigura un diagnostic cât mai cert.*

Populaţii bacteriene în leziuni. Populaţiile de micobacterii din diversele tipuri de leziuni sunt extrem de variate ca număr şi ritm de multiplicare. Se acceptă că cea mai numeroasă populaţie bacteriană (de ordinul 10^{6-9} bacili), se află în focarele pneumonice înainte de cazeificare sau după lichefierea cazeumului şi stabilirea comunicaţiei cu bronhia de drenaj, şi în special în cavităţile tuberculoase. Numărul bacililor este proporţional cu volumul leziunii pneumonice sau cu suprafaţa internă a cavernei (în acest din urmă caz este uşor de intuit că suprafaţa sferică a cavernei poate fi asimilată cu suprafaţa mediului de cultură, element care determină direct numărul maxim de germeni ce poate fi atins în condiţia dată). Restul tipurilor de leziuni conţin populaţii sub 10^5 germeni.

Ritmul de multiplicare al germenilor este maxim (timp de generaţie 18-24 ore) în focarele pneumonice şi peretele cavitar, pe când în celelalte tipuri de leziuni este semnificativ mai redus. Diviziunile celulare nu sunt sincronizate şi ritmul de multiplicare nu este simultan egal pentru întreaga populaţie bacteriană a leziunilor.

Structura histopatologică complexă a leziunilor şi condiţiile de multiplicare diferite explică de ce în leziunile tuberculoase active se află simultan germeni în plină multiplicare exponenţială, germeni cu multiplicare lentă, germeni cu multiplicare ocazională (intermitentă) şi germeni dormanţi. Proporţia acestor subpopulaţii este variabilă în timp şi depinde semnificativ de mozaicul de modificări histopatologice coexistente la bolnav.

Activitatea medicamentelor antituberculoase diferă, între altele, şi în funcţie de ritmul de multiplicare al germenilor expuşi acţiunii lor. Se consideră un efect bactericid, reflectat în rate de scădere a numărului de bacili în multiplicare rapidă şi un efect sterilizant, reflectând efectul bactericid (de înlăturare) asupra germenilor cu multiplicare lentă, intermitentă sau dormanţi. Cea mai intensă (rapidă) bactericidie este realizată de Izoniazidă, urmată de rifampicină (cu eficacitate medie), în timp ce Streptomicina (ca şi celelalte aminoglicozide cu acţiune antituberculoasă), Pirazinamida şi Etambutolul exercită un efect bactericid modest în funcţie de poziţia germenilor. Activitatea sterilizantă (de înlăturare a germenilor cu multiplicare lentă sau ocazională/ intermitentă) este redusă la Izoniazidă şi valoroasă în cazul Rifampicinei (activă în special pe germenii cu multiplicare ocazională) şi Pirazinamidei (adică pe germenii dormanţi sau cu multiplicare lentă intracelular, la pH acid).

Deşi, cel puţin în cazul leziunilor cavitare, primul efect urmărit şi primul rezultat constatat este realizarea unei bactericidii maxime în cel mai scurt interval de timp posibil, nu trebuie considerat că efectul sterilizant este exclusiv obiectivul fazei de continuare (consolidare) a tratamentului. El trebuie avut în vedere încă de la startul chimioterapiei, având în vedere că:

- subpopulaţii bacilare cu multiplicare lentă, intermitentă, ocazională (şi poate dormante) există încă de la început în orice leziune, iar înlăturarea lor presupune o expunere de durată lungă la medicamentele apte să o facă;
- acţiunea bactericidă poate determina ea însăşi, ca efect asociat nedorit, o creştere a dimensiunilor subpopulaţiilor cu multiplicare lentă;

• remanierea histopatologică a leziunilor, favorizată de bactericidia medicamentoasă prin modificarea raportului dintre numărul şi agresivitatea germenilor şi capacitatea de apărare (nu exclusiv imună) a organismului, poate modifica accesul medicamentelor la această categorie de germeni (gherilarzi) sau le poate reduce şi mai mult ritmul de multiplicare, scăzând astfel şansele de înlăturare a acestora.

MEDICAMENTE ANTITUBERCULOASE

Clasificare. Din punctul de vedere al utilizării clinice, medicamentele antituberculoase pot fi grupate astfel:

• *esenţiale*, foarte amplu utilizate pe scară mondială în tratamentul tuturor localizărilor şi formelor clinice de tuberculoză (nou depistate sau reactivate) cu germeni sensibili; din această cauză sunt larg accesibile şi (relativ) ieftine. Ele se subîmpart în majore: Izoniazida şi Rifampicina; de asociere: Pirazinamida, Streptomicina şi Etambutolul;

• *de rezervă*, utilizate rar, ca înlocuitori ai medicamentelor esenţiale la cazurile cu chimiorezistenţă sau cu imposibilitatea administrării acestora datorită unor efecte adverse majore, incompatibile cu continuarea administrării lor. În această grupă sunt incluse: Etionamida (ETMN), Cicloserina (CS, T), Ciprofloxacina (CPX, Q). Ele au eficacitate modestă şi toleranţă redusă, sunt puţin disponibile şi scumpe, fiind folosite în situaţii extreme.

Vor fi amplu prezentate medicamentele antituberculoase majore şi de asociere, cele de rezervă putând fi studiate în cărţi de specialitate.

IZONIAZIDA (INH, H)

Este hidrazida acidului izonicotinic. Introdusă în utilizare clinică începând din 1952, este un medicament *antituberculos major*, având o *bună activitate bactericidă* atât pe germenii în multiplicare rapidă intracelular, cât şi pe cei din mediul extracelular. Buna difuzibilitate intratisulară, toxicitatea redusă, toleranţa bună, stabilitatea preparatului şi costul redus au făcut din Izoniazidă medicamentul cel mai larg utilizat atât în tratamentul, cât şi în profilaxia tuberculozei.

În ultimii ani, i se impută o eficacitate limitată asupra populaţiilor micobacteriene în curs de multiplicare intermitentă şi „dormante“, adică a bacililor restanţi în leziuni după consumarea etapei de bactericidie iniţială rapidă şi a căror înlăturare cât mai completă (efectul „sterilizant“) constituie condiţia unei vindecări persistente.

Mecanismul de acţiune nu este exact cunoscut. Se acceptă că alterează (inhibă) sinteza acizilor micolici, determinând ruperea peretelui celular a micobacteriilor sensibile.

Absorbţie: rapidă în administrarea orală (comprimate a 100 mg); se poate administra şi parenteral sau i.v. (fiole de 10 ml cu soluţie 2,5 % sau 5 %).

Distribuţie: amplă în toate ţesuturile şi fluidele organismului, inclusiv LCR, exsudate seroase (pleurale, peritoneale etc.) sau ţesuturi necrozate (cazeificate). Traversează placenta dar nu s-au înregistrat, nici experimental nici clinic, efecte embriocide sau teratogene, astfel că poate fi administrată fără precauţii la femeia gravidă. Este excretată în lapte în concentraţii echivalente celor serice la mamă (poate determina astfel unele manifestări adverse la sugar: gustul amar poate duce la refuzul suptului).

Legare de proteinele plasmatice: joasă.

Concentraţia serică de vârf: la 1-2 ore după administrarea perorală.

Biotransformare: hepatică, prin acetilare în metaboliţi inactivi, a cărei rată este determinată genetic (acetilatori rapizi şi lenţi, reprezentaţi în proporţii aproximativ egale în populaţia noastră: la acetilatorii lenţi N-acetiltransferaza hepatică este relativ redusă). Restul poate fi conjugată.

Timpul de înjumătăţire: la acetilatori rapizi: 0,5-1,5 ore, la acetilatori lenţi: 2-5 ore; poate fi prelungit în caz de insuficienţă hepatică sau de insuficienţă renală severă.

Eliminare: renală (70 % în 24 ore), din care 93 % (la acetilatori rapizi) sau 63% (la acetilatori lenţi) sub formă acetilată, 7 % (respectiv 33 %) ca izoniazidă liberă sau glicurono-conjugată. Mici cantităţi se elimină în salivă, spută (determinând poate scăderea dramatică a contagiozităţii sputei imediat după începerea tratamentului, indiferent de persistenţa şi concentraţia bacilară în spută).

Interacţiuni medicamentoase mai importante şi de alt gen, cu posibilă semnificaţie clinică:

◆ administrarea simultană de glucocorticoizi (în special prednisolon) poate accentua metabolizarea sau eliminarea Izoniazidei, scăzând nivelul ei seric, cu semnificaţie probabil mai importantă pentru acetilatorii rapizi;

◆ consumul zilnic de alcool simultan cu administrarea Izoniazidei poate accelera metabolizarea acesteia sau creşte incidenţa hepatotoxicităţii izoniazidice;

◆ administrarea de disulfiram (Antalcol) simultan cu izoniazide poate duce la o incidenţă crescută a efectelor pe SNC (ameţeli, incoordonare, iritabilitate sau insomnie), necesitând reducerea dozelor sau abandonarea disulfiramului;

◆ antiacidele conţinând aluminiu întârzie şi reduc absorbţia izoniazidei; dacă nu se renunţă la ele, trebuie administrate cel mai curând la o oră după izoniazidă;

◆ fenitoina administrată în timpul unui tratament cu izoniazidă prezintă toxicitate crescută datorită nivelelor serice mai mari; administrarea concomitentă a celor două medicamente se însoţeşte de creşterea concentraţiilor serice pentru ambele medicamente, dar prima manifestare de toxicitate aparţine fenitoinei.

Interferenţe cu rezultatele unor teste de laborator, de reţinut:

◆ izoniazida poate determina rezultate fals-pozitive la determinarea glucozei în urină cu sulfat de cupru;

• bilirubina serică, TGO şi TGP serice pot înregistra valori crescute în cursul administrării izoniazidei.

Administrarea izoniazidei trebuie să se bazeze pe o analiză atentă risc-beneficiu la alcoolici activi, în tratament, sau cu tare funcţionale hepatice, la persoanele cu convulsii sau cu insuficienţă renală severă (creatinina serică peste 6 mg%).

Reacţii adverse:

1. *Majore*

• izoniazida a fost incriminată drept cauză a unor hepatite (de tip hepatocelular) care apare în primele luni de administrare (cu totul incidental ulterior). Frecvenţa corelează cu vârsta, abuzul de alcool sau coexistenţa unei infecţii cu virusul hepatic B. Riscul hepatic a impus circumspecţie în recomandarea prea largă (nu deplin justificată) a chimioprofilaxiei cu izoniazidă, dar nu impietează asupra utilizării non-discriminative a INH în tratamentul tuturor formelor de tuberculoză cu germeni sensibili. În cursul tratamentelor antituberculoase, dacă se diagnostichează o hepatită medicamentoasă, INH poate fi reluată după o întrerupere care acoperă perioada de regresiune a tabloului clinic şi biochimic al hepatitei.

2. *Minore*

• manifestări de nevrită periferică, atribuite interferenţei cu metabolismul piridoxinei. Se pot întâlni la inactivatorii lenţi de vârstă medie sau avansată, alcoolici, diabetici sau cu aport dietetic insuficient de piridoxină; pot fi prevenite sau amendate prin administrare de piridoxină 10-100 mg/zi;

• foarte rar: disconfort gastric, greţuri sau vărsături, ameţeli;

• s-au mai descris: sindrom pelagroid, diverse rash-uri cutanate, ginecomastie la bărbat, sindrom pseudolupic.

RIFAMPICINA (RMP, R)

A fost introdusă în practică la începutul anilor '70, şi constituie partenerul cel mai bun (deci obligator) al Izoniazidei în tratamentul actual al oricărei forme de tuberculoză. Este un *antibacterian cu spectru larg*, dar utilizarea Rifampicinei pentru alte afecţiuni decât cele determinate de micobacterii trebuie extrem de sever limitată. Utilizarea ei în infecţii cu floră nemicobacteriană poate fi foarte eficient suplinită de o multitudine de alte produse, în timp ce pentru tratamentul infecţiilor micobacteriene nu există medicamente de valoarea RMP care să o poată înlocui.

Mecanism de acţiune: bactericid, inhibă sinteza de ARN bacterian (se leagă strâns de subunitatea beta a ARN – polimerazei ADN dependente împiedicând cuplarea acestei enzime cu molecula ADN şi deci iniţierea transcripţiei ARN).

Absorbţie: digestivă bună. Recent se comercializează preparate administrabile i.v. (cele 300 mg pulbere liofilizată de RMP se dizolvă în 5 ml solvent şi apoi se diluează în 250 ml soluţie perfuzabilă în interval de 2-3 ore).

Distribuţie: difuzează bine în toate ţesuturile şi fluidele organismului, inclusiv LCR. Realizează concentraţii terapeutice în salivă. Traversează placenta şi este prezentă în secreţii, inclusiv în lapte. Realizează la dozele uzuale concentraţii sanguine ce depăşesc mult concentraţia minimă inhibitorie.

Rifampicina este bactericidă indiferent de pH, este activă atât asupra germenilor în multiplicare rapidă, cât şi a celor cu multiplicare intermitentă sau dormanţi, atât intracelular, cât şi extracelular. Poate fi administrată fără precauţie la femei gravide.

Legarea de proteine plasmatice: înaltă.

Concentraţia serică maximă: la 1,5-4 ore; poate fi redusă sau întârziată de administrarea medicamentului simultan cu alimente, mai ales bogate în grăsimi (de aici importanţa administrării dozelor pe stomacul gol).

Timpul de înjumătăţire: 1,5-5 ore, scade proporţional cu autoinducţia enzimatică în cursul primelor 2 săptămâni de tratament: creşte cu doza, probabil datorită saturării mecanismelor de excreţie biliară. Persistenţa concentraţiilor plasmatice semnificative de rifampicină se datorează existenţei unui ciclu entero-hepato-biliar.

Biotransformare: hepatică – dezacetilare rapidă prin enzime oxidative microzomale cu formarea de 25-O-dezacetil-rifampicină, metabolit activ. Hidroliza conduce la un metabolit inactiv (3-formil-rifampicina) care se elimină urinar.

Eliminare: biliar – fecală (60-65% din doză şi renală 6-15% ca rifampicină activă, 15% ca metabolit activ: dezacetil-rifampicina, 7% ca metabolit inactiv: formil-rifampicina). Urinile emise la 3-6 ore după administrare RMP sunt colorate în roşu-cărămiziu până la roşu-brun, proporţional cu conţinutul de RMP şi metaboliţi; este necesar ca pacienţii să fie preveniţi asupra colorării urinei şi inocuităţii acesteia; identificarea colorării urinei poate fi folosită ca mijloc de verificare a afirmaţiei de ingestie a prizei de tuberculostatice în cursul unor controale inopinate.

RMP nu poate fi înlăturată din sânge nici prin hemodializă, nici prin dializă peritoneală.

Interacţiuni medicamentoase: datorită efectului de inducţie enzimatică, administrarea unei largi varietăţi de medicamente este semnificativ influenţată, în sensul reducerii concentraţiilor serice. Astfel: adreno (gluco- sau minerealo) corticoizii, anticoagulantele (cumarinice sau indandionice), antidiabeticele orale, glicozidele digitalice, kinidina, contraceptivele orale şi estrogenii, metadona, diazepamul, fenitoina, trimetoprim, xantinele (şi alte medicamente) riscă să realizeze concentraţii sanguine sub cele uzuale, uneori chiar sub cele eficace. Aminosalicilaţii pot impieta asupra absorbţiei RMP, de aceea trebuie administraţi la cel puţin 6 ore distanţă de priza RMP.

Abuzul de alcool favorizează hepato-toxicitatea indusă de RMP (rară) sau cea ocazionată de utilizarea unei doze unice mari sau de administrarea prelungită de medicamente hepatotoxice la bolnavii în tratament cu RMP.

Interferenţe cu rezultatele unor teste de laborator:

- Testul cu bromsulfonftaleină (BSP) poate da rezultate pozitive (retenţie) dacă este efectuat în ziua în care s-a administrat doza de RMP.

• Analizele spectrometrice sau colorimetrice în urină pot fi alterate de coloraţia roşu-cărămizie sau roşu-brună a urinei datorate RMP.

• Testul Coombs (direct) poate deveni pozitiv în timpul administrării RMP.

• Testele standard microbiologice pentru determinarea concentraţiilor serice de folaţi şi vitamină B_{12} pot fi alterate de concentraţiile sanguine terapeutice ale RMP.

• Determinarea concentraţiei serice a ureei, bilirubinei, acidului uric, TGO sau TGP poate releva valori mai mari în cursul administrării RMP, fără să aibă semnificaţie patologică.

Efecte adverse: administrată în dozele uzuale, RMP determină rar efecte adverse minore reprezentând elementele de disconfort pentru pacient şi foarte rar efecte advers majore, prezentând risc pentru starea de sănătate viitoare a bolnavului.

1. *Majore:* s-au descris şi se acceptă că pot apărea printr-un mecanism de hipersensibilizare la RMP, cu/fără anticorpi circulanţi ai RMP, următoarele tipuri de reacţii adverse majore:

• manifestări astmatice, asociate rar cu colaps sau şoc;

• purpură trombocitopenică;

• anemie hemolitică acută;

• insuficienţă renală, acută prin nefrită interstiţială de hipersensibilizare la RMP sau necroză tubulară. Este cea mai severă manifestare adversă, dar se înregistrează foarte rar, la bolnavi la care se reia tratamentul cu RMP după o perioadă de câteva luni de întrerupere a administrării, dacă anterior administrarea RMP s-a făcut intermitent, iar la reluare se utilizează din nou administrarea intermitentă. Se pare că apariţia ei este influenţată de dozajul mai mare utilizat pentru administrarea intermitentă.

2. *Minore:*

• icter non-hepatic: în cursul administrării zilnice a RMP, mai ales la consumatorii cronici de alcool, bătrâni sau taraţi hepatic, poate apărea după primele săptămâni de tratament o coloraţie icterică discretă sau francă, fără alterarea testelor hepatice. Aceasta este efectul unei acumulări de bilirubină, consecinţă a competiţiei cu RMP pentru aceeaşi cale de epurare; suspendarea câtorva prize de RMP, până la dispariţia coloraţiei icterice, este suficientă pentru înlăturarea definitivă a acestei probleme. Între timp inducţia enzimatică determinată de RMP creşte capacitatea enzimatică microzomială până la nivelul care asigură epurarea simultană eficientă a ambelor tipuri de molecule;

• cefalee, frison şi ascensiune febrilă apărând la 2-6 ore de la priza de RMP, numai în ziua prizei, la primele prize imediat după începerea primului tratament, mai frecvent în cazul administrării intermitente, la forme avansate de tuberculoză şi dispărând spontan după câteva ore (*flulike sindrom*). Nu este o manifestare de hipersensibilitate, nu necesită administrare de antihistaminice sau corticoizi şi, mai ales, nu trebuie să ducă la suspen-

darea administrării RMP. Reprezintă un efect tip Herxheimer determinat de bactericidia extrem de agresivă a primelor doze (mai mari la administrarea 2/7) pe o populaţie micobacteriană extrem de numeroasă (leziuni avansate) şi constituită predominant de subpopulaţii în multiplicare activă (datorită ritmului intermitent de administrare), însoţită probabil de eliminarea în circulaţie a unor cantităţi mari de componente de tip tuberculinic şi/sau de TNF. Nu trebuie confundată cu reacţiile similare înregistrate la reluarea tratamentului cu RMP în administrare intermitentă, când aceleaşi manifestări pot preceda apariţia manifestărilor severe de tip hemoliză acută sau insuficienţă renală;

- disconfort digestiv (senzaţie de plenitudine gastrică, inapetenţă), greaţă, eventual vărsături: cele mai multe din aceste manifestări pot fi acceptate şi tolerate de un bolnav atent motivat ca preţ al unei vindecări mai certe.

PIRAZINAMIDA (PZM, Z)

Este un *antibacterian cu acţiune exclusiv pe micobacterii*, dar nu toate speciile de micobacterii sunt sensibile. Dintre speciile complexului *M. tuberculosis, M. bovis* prezintă rezistenţă naturală la PZM.

Mecanismul de acţiune este necunoscut. PZM este activă numai la pH acid (5-5,5), deci numai asupra bacililor intracelulari sau a celor extracelulari din zonele de necroză cazeoasă, unde pH-ul este acid ca urmare a cantităţilor importante de enzime lizozomale eliberate cu ocazia distrucţiei celulare. *Este bactericidă* sau *bacteriostatică* în funcţie de concentraţie şi de susceptibilitatea tulpinei micobacteriene; pentru tulpinile de b.K. sensibile, este bactericidă la concentraţii realizate de dozele standard. Are avantajul de a fi *activă pe germenii dormanţi* sau *cu multiplicare intermitentă*, deci are acţiune sterilizantă.

Absorbţie: se absoarbe rapid şi aproape complet din tubul digestiv. Pentru administrare i.v. se poate recurge la Morfozinamidă, derivat al PZM condiţionat ca pulbere liofilizată în flacoane de 1 g.

Distribuţie: amplă în toate ţesuturile şi fluidele organismului (inclusiv LCR, bilă, salivă).

Legarea de proteinele plasmatice: moderată.

Biotransformare: suferă hidroliză în acid pirazinoic (metabolit activ), predominant la nivelul ficatului. Acidul pirazinoic este ulterior hidroxilat în metaboliţi inactivi.

Concentraţia serică de vârf: 2 ore.

Timpul de înjumătăţire: 9-10 ore, crescut în insuficienţa hepatică sau renală.

Eliminare: renală, prin filtrare glomerulară.

Interacţiuni medicamentoase şi de alt gen, cu semnificaţie clinică: PZM poate determina creşteri ale concentraţiei serice de acid uric şi astfel influenţa indirect eficacitatea allopurinolului, colchicinei, sulfinpirazonei sau pro-

benecidului, toate medicamente utilizate pentru scăderea hiperuricemiei din artrita gutoasă. Poate determina creşterea sensibilităţii cutanate la radiaţia solară.

Interferenţe cu rezultatele unor teste de laborator: poate altera rezultatul determinărilor de corpi cetonici în urină; uneori determină creşteri ale concentraţiilor serice de acid uric, TGO, TGP.

Reacţii adverse:

1. *Majore:* foarte rar hepatotoxică; trebuie inclusă pe lista medicamentelor care pot fi implicate în apariţia hepatitei după excluderea etiologiei virale.

2. *Minore:*

- Roşeaţa (congestie) tegumentară însoţită de senzaţie de căldură şi înţepături, la 2-6 ore de la priză, mai frecvente şi mai ample după dozele mari utilizate în administrarea intermitentă (2/7), reprezentând pareza vasomotorie cutană, uzuală la derivaţii acidului nicotinic. Constatarea acestei roşeli poate fi utilizată ca mijloc de verificare a ingestiei PZM la pacienţi.
- Greaţă, amplificându-se treptat până la vărsături şi senzaţie de repulsie faţă de medicament, instalată şi accentuată progresiv cu durata administrării PZM, făcând uneori dificilă şi chiar imposibilă administrarea PZM mai mult de 3 luni.

Se pare că este vorba de o „condiţionare negativă", involuntară a pacientului, favorizată de gradul de dificultate la ingestia comprimatelor asociată cu un miros dezagreabil, pe care bolnavul nu-l reclamă uneori decât dacă este chestionat, şi pe care nu-l poate defini precis, traducând probabil o reflectare olfactivă a unei uricemii crescute. Prin frecvenţa şi consecinţele ei asupra complianţei pacientului reprezintă o problemă curentă, adesea posibil de rezolvat numai printr-o administrare fracţionată (2-3 cpr la 10-15 minute interval) şi printr-o motivare agresivă.

- Manifestări articulare de hiperuricemie, sunt însă foarte rare.

Produse comerciale, condiţionare: Pirazinamida comprimate a 0,5 g.

ETAMBUTOLUL (EMB, E)

Este antibacterian cu acţiune exclusiv pe micobacterii. Nu toate speciile de micobacterii sunt sensibile, dar toate tulpinile sălbatice ale complexului *M. tuberculosis* sunt sensibile.

Mecanismul de acţiune nu este deplin cunoscut. Are *efect bacteriostatic* la concentraţiile realizate cu dozele comune, fiind activ numai asupra micobacteriilor în diviziune, cărora le suprimă multiplicarea interferând cu sinteza RNA, indiferent de pH sau de localizarea intra- şi extracelulară. Este utilizat în schemele terapeutice în special pentru protecţia pe care o poate asigura faţă de selecţia mutanţilor rezistenţi la celelalte droguri asociate.

Absorbţie: rapidă (75-80%) din tubul digestiv. Administrarea fracţionată nu realizează concentraţii sanguine eficace (obligatoriu priză unică, preferabil à jeun).

Distribuţie: largă în toate ţesuturile şi fluidele organismului, cu excepţia LCR: nu penetrează meningele normal, penetraţie slabă pentru meningele inflamat. Realizează concentraţii înalte în rinichi şi urină, în plămâni şi spută, dar numai concentraţii joase în exsudate (pleural, ascitic). În eritrocite realizează concentraţii superioare celor plasmatice, ceea ce asigură un efect-depozit pentru 24 ore. În laptele matern concentraţii echivalente celor serice.

Legarea de proteinele plasmatice: joasă.

Biotransformare: redusă: până la 15% din doză este transformată hepatic în metaboliţi inactivi.

Concentraţia serică de vârf: la 2-4 ore.

Timpul de înjumătăţire: 3-4 ore (dublu în insuficienţa renală).

Eliminare: renală, prin filtrare glomerulară şi secreţie tubulară, atât ca atare, cât şi metaboliţii inactivi. Aproximativ 20% din doză este eliminată în fecale.

Interacţiuni medicamentoase şi de alt gen, cu semnificaţie clinică: EMB având efect bacteriostatic la doze mici poate defavoriza acţiunea bactericidă a celorlalte droguri administrate asociat.

Interferenţe cu rezultatele unor teste de laborator: poate determina concentraţii serice crescute de acid uric.

Reacţii adverse:

1. *Majore:* rare (la doze mai mari de 25 mg/kg corp în administrare zilnică), ca nevrite optice retrobulbare. Modificările sunt de regulă reversibile la suspendarea promptă a administrării dar se pot agrava sau deveni ireversibile dacă se continuă administrarea în aceleaşi doze. Riscul toxic este exacerbat de insuficienţa renală. Sub vârsta de 6 ani nu este recomandabilă utilizarea EMB deoarece identificarea acestui tip de toxicitate este foarte dificil.
2. *Minore:* disconfort digestiv, rar greţuri sau chiar vărsături.

Produse comerciale, condiţionare: Etambutol capsule sau comprimate a 250 mg.

AMINOGLICOZIDE

Streptomicina (SM, S), **Kanamicina** (KM, K), **Amikacina** (AM, A), **Viomicina** (VM, V), **Capreomicina** (CPM, C) sunt antibacteriene cu spectru larg dar active şi pe micobacterii. Se utilizează în ordinea menţionată mai sus, care le clasează în funcţie de eficacitate (descrescând spre dreapta), toxicitate, disponibilitate şi cost (crescând spre dreapta). Cum chimiorezistenţa la o aminoglicozidă implică chimiorezistenţă la cele ce o precedă dar nu şi la cele care o succedă (ca regulă generală), şi cum toxicitatea creşte şi eficacitatea scade spre dreapta enumerării, se recomandă să nu se utilizeze niciodată un aminoglicozid înainte de a epuiza posibilităţile de valorificare a celui care-l precedă. Cum farmacocinetica şi farmacodinamica aminoglicozidelor sunt similare, ele vor fi ilustrate prin *Streptomicină*, cel mai larg utilizat dintre ele.

Mecanismul de acţiune: transportate activ prin peretele celular al bacteriilor, se leagă ireversibil la una sau mai multe proteine-receptor specifice pe subunitatea 30 S a ribosomilor bacterieni, interferând cu formarea complexelor dintre ARNm şi aceste subunităţi. În timp ce majoritatea antibioticelor care interferează cu sinteza proteinelor bacteriene sunt bacteriostatice, aminoglicozidele sunt bactericide deoarece favorizează accelerarea în cascadă a transportului transmembranar de aminoglicozid ducând în cele din urmă la alterarea peretelui celular şi liză bacteriană. Sunt active la pH alcalin, deci pe germenii care se multiplică extracelular, în afara zonelor de necroză recentă.

Absorbţie: foarte redusă din tubul digestiv. Se absorb bine şi rapid după administrare intramusculară.

Distribuţie: iniţial în lichidul extracelular ulterior şi în ţesuturi. Difuzează greu, prin meningele normal (KM şi AM realizează în LCR concentraţii de 10-20% din cele serice), dar acceptabil prin meningele inflamat (până la 50% din concentraţia sanguină). Traversează placenta şi prezintă risc de toxicitate la făt: nefrotoxicitate, surditate bilaterală congenitală ireversibilă la copii ai căror mame au făcut tratament cu SM în timpul sarcinii, de aceea este contraindicată administrarea la femeia gravidă. Difuzează în exsudate (pleural, ascitic), dar nu în secreţiile bronşice.

Legarea de proteinele plasmatice: SM: redusă/moderată, KM: nulă, AM: foarte redusă.

Biotransformare: nu sunt metabolizate.

Concentraţia serică de vârf după administrarea i.m. la 1-1,5 ore.

Eliminarea renală. Trebuie o deosebită atenţie la administrarea la sugari, datorită „imaturităţii" funcţionale renale şi la bătrâni (se recomandă doze reduse la 75% chiar când testele uzuale sunt normale). Aportul hidric trebuie să fie suficient la bolnavii în tratament cu aminoglicozide, suplimentat la bolnavii deshidrataţi.

Interacţiuni medicamentoase şi de alt gen, cu semnificaţie clinică:

- Nu se asociază niciodată două aminoglicozide (sumează toxicitatea, nu şi eficacitatea, deoarece concură pentru aceleaşi mecanisme de transport transmembranar); în cursul unui tratament cu aminoglicozide pe cale generală nu se administrează suplimentar un aminoglicozid intrapleural etc. (supradozaj cu riscul de toxicitate).
- Aspirina, salicilaţii, diureticele de ansă administrate concomitent cresc riscul oto- şi nefrotoxicităţii.
- Antihistaminicele şi fenotiazinele (medicaţia antivertiginoasă) pot masca simptomele de ototoxicitate.
- Efectul medicaţiei antimiastenice este eventual redus.

Interferenţa cu rezultatele unor teste de laborator: pot fi înregistrate în cursul tratamentelor cu aminoglicozide creşteri ale valorilor serice pentru uree, creatinină, bilirubină, TGO, TGP, FA, LDH sau scăderea concentraţiilor serice pentru Ca^{++}, Mg^{++}, K^{+}, Na^{+}.

Reacţii adverse:

1. *Majore*

• Tulburări vestibulare sau auditive prin afectarea perechii a VIII-a de nervi cranieni, cu ameţeli, dificultăţi de menţinere a mersului drept, eventual nistagmus, vărsături. Deficitul este permanent, dar mulţi pacienţi îl compensează prin mecanismele oculare şi proprioceptive. Riscul creşte cu doza şi vârsta. Afectarea auditivă iniţial manifestată prin acufene, senzaţie de plenitudine – tensiune în ureche, dar şi scăderea acuităţii auditive, este rară. Reacţiile sunt practic absente la administrarea intermitentă.

Nefrotoxicitatea tradusă prin nefrite tubulare este rară (practic absentă în administrarea intermitentă).

• Accidental şoc anafilactic.

2. *Minore*

• Parestezii periorale (senzaţia de mască facială).

• Potenţează blocul neuro-muscular curaric, deci este contraindicat la pacienţi cu miastenia gravis.

Produse comerciale, condiţionare: prezentate uzual sub formă de flacoane cu 1 g pulbere liofilizată; se recomandă administrarea în doză unică, 15-20 mg/kg corp (fără a depăşi 1-1,5 g/zi), alternând locurile de injectare intramusculară şi neutilizând soluţii cu concentraţie mai mare de 500 mg/ml (uzual 250 mg/ml, adică pulberea dintr-un flacon dizolvată în 4 ml solvent). În administrare i.v. se va evita doza – embolus (risc de blocadă neuro-motorie), recurgând la perfuzarea lentă a unei diluţii corespunzătoare (2-400 ml). Deoarece soluţiile de aminoglicozide sunt incompatibile cu alte soluţii (de exemplu în amestec cu beta-lactamice: peniciline şi cefalosporine se inactivează mutual în mod substanţial) şi formează complecşi cu multe substanţe, nu se vor amesteca cu alte soluţii de medicament, iar administrarea simultană se va face cu seringi şi în locuri diferite.

REGIMURI TERAPEUTICE

Administrarea medicamentelor antituberculoase se face conform unor scheme, numite curent regimuri terapeutice, în care se precizează prescurtat, sub forma unor formule de tip algebric:

– durata (în luni;

– asocierea de medicamente administrate (enumerarea simbolurilor acestora);

– ritmul de administrare a prizelor (cifra subscrisă ca indice ultimei litere din enumerarea de medicamente reprezintă numărul de prize administrate într-o săptămână în cazul administrării intermitente; lipsa oricărui indice înseamnă administrare zilnică); dozajul fiecărui medicament în parte este condiţionat de ritmul de administrare;

– modificările pe parcursul tratamentului (diferitele etape/faze ale acestuia) sunt separate de semnul plus.

De exemplu: 2 RHSZ + 4 RH_3 este formularea prescurtată a unei scheme terapeutice bifazice cu durată globală de 6 luni, constând într-o primă fază („faza de atac“) cu durata de 2 luni, în cursul căreia asocierea de 4 medicamente: Rifampicină + Izoniazidă (Hidrazidă) + Streptomicină + Pirazinamidă este administrată zilnic (se subînţelege că respectând dozajul recomandat pentru acest ritm), urmată de o a doua etapă („faza de continuare“) în care, timp de 4 luni se administrează asocierea RMP + IHN intermitent, alternativ o zi da una nu (de 3 ori pe săptămână, în dozele potrivite acestui ritm).

Regimurile reprezintă modalităţile general acceptate de optimă valorificare terapeutică în activitatea de rutină a cunoştinţelor referitoare la fiecare medicament antituberculos în parte, la interacţiunea dintre acestea, la efectele acestor asociaţii atât asupra populaţiilor micobacteriene din leziuni (optimizarea efectului bactericid şi sterilizant) cât şi asupra organismului gazdă (toleranţă optimă), la acceptabilitatea lor pentru pacienţi şi pentru societate (raport cost-beneficiu, structuri organizatorice necesare) etc. Deşi se pot imagina o mare varietate de scheme terapeutice, numai formulele terapeutice validate cu ajutorul unor studii clinice controlate, corect proiectate şi riguros efectuate, sunt acceptate ca standarde terapeutice.

Chimioterapia tuberculozei în România

Chimioterapia corectă şi completă a tuturor bolnavilor depistaţi este cea mai importantă metodă de prevenire şi combatere a tuberculozei deoarece ea este capabilă să realizeze negativarea rapidă şi durabilă a expectoraţiei bolnavilor şi, implicit, asanarea surselor.

Tratamentul tuberculozei în România este standardizat pentru toate cazurile nou descoperite, cazurile readmise în evidenţă sau pentru retratamentul recăderilor cu tulpini care conservă chimiosensibilitatea la drogurile majore, conform Programului Naţional Antituberculos 1997-2000, aprobat de Ministerul Sănătăţii. Se are în vedere că marea majoritate (în jur de 90%) a acestor cazuri sunt determinate de tulpini cu chimiosensibilitate generală şi că regimurile standard actuale (utilizând în primele luni o asociere de patru medicamente la cazurile intens bacilifere şi trei medicamente la formele paucibacilare) asigură o protecţie suficientă faţă de riscul instalării de rezistenţe suplimentare, chiar la cazuri cu chimiorezistenţă iniţială.

Este posibilă astfel simplificarea şi unificarea formulelor terapeutice pentru tratamentul tuturor cazurilor noi sau readmise şi a majorităţii retratamentelor (recăderilor), lucru absolut indispensabil pentru a putea aborda integrarea chimioterapiei antituberculoase în activitatea reţelei sanitare generale.

Se acceptă utilizarea unor formule terapeutice individualizate numai pentru retratamentul cazurilor la care insuccesul tentativelor terapeutice anterioare se asociază cu existenţa (demonstrată) chimiorezistenţei la cel puţin unul din drogurile majore.

Tratamentul standard utilizează regimuri intens bactericide şi de scurtă durată, care se aplică de la început strict supravegheat şi care respectă strategia DOTS a OMS. Tratament strict supravegheat constă în administrarea

fiecărei doze de medicamente antituberculoase în prezenţa şi sub observaţia directă a unei alte persoane (cel mai adesea un cadru mediu sanitar), care garantează ingerarea efectivă a fiecărei doze programate şi consemnate în fişa de tratament a bolnavului. Dacă în faza iniţială tratamentul strict supravegheat este uşurat de faptul că bolnavul se află internat într-un serviciu de specialitate, administrarea strict supravegheată a fiecărei doze în cursul fazei de continuare, ambulatorii, a tratamentului ridică probleme organizatorice dificile; ritmul intermitent de administrare a medicamentelor reduce numărul de deplasări ale bolnavului favorizând cooperarea acestuia.

Medicaţia antituberculoasă se administrează ori de câte ori este posibil în priză unică, de preferinţă pe stomacul gol (adică la 1,5-2 ore după masa precedentă – de obicei micul dejun şi minimum 1,5 ore înaintea mesei următoare).

REGIMURILE STANDARD

Regimuri terapeutice pentru primul tratament. Sunt recomandate două regimuri standard cu durata de 6 luni, administrare strict supravegheată pe toată durata tratamentului şi ritm intermitent în faza de continuare ambulatorie. Ele se aplică diferenţiat în funcţie de localizarea şi severitatea iniţială a bolii (reflectată în intensitatea eliminării bacilare, prezenţa imaginii cavitare sau amploarea extinderii leziunilor) în momentul începerii tratamentului.

Regimul I: 2 HRZS + 4 HR_3 adică 2 luni INH + RMP + PZM + SM zilnic (5 sau 6 zile consecutiv, în fiecare săptămână), urmat de 4 luni INH + RMP 3/7, este indicat pentru toate formele medii şi avansate de tuberculoză pulmonară (cu BK prezent în spută la examenul direct sau cazurile cu frotiu BK negativ dar cu imagine cavitară patentă, de cel puţin 2 cm în diametru) şi pentru cazurile de tuberculoză extrapulmonară cu mare risc letal şi la care este puţin probabil să se poată izola tulpina micobacteriană pentru a-i fi testată chimiosensibilitatea (miliară, meningoencefalita sau pericardita tuberculoasă).

Regimul II: 2 RHZ + 4 RH_3 adică 2 luni RMP + INH + PZM zilnic urmat de RMP + INH 3/7 până la 6 luni se aplică tuturor celorlalte forme de tuberculoză activă, pulmonară sau extrapulmonară (pleurezii sau alte forme paucibacilare).

Regimul pentru retratamente: 2 HRZSE + 1 HRZE +5 HRE_3 adică 2 luni cu toate cele 5 medicamente antituberculoase esenţiale (RMP, INH, PZM, SM şi EMB) zilnic, urmat de încă o lună cu cele patru medicamente antituberculoase administrabile *per os* (RMP, INH, PZM şi EMB) zilnic şi (faza de continuare) 5 luni cu RMP + INH + EMB 3/7. Regimul se aplică tuturor eşecurilor sau recăderilor chimioterapiei iniţiale.

Înainte de începerea tratamentului se pune în lucru o antibiogramă. Dacă rezultatul acesteia (care se obţine în interval de 2-3 luni) evidenţiază rezis-

tenţă la medicamentele antituberculoase majore, se modifică regimul terapeutic în funcţie de spectrul de chimiorezistenţă şi medicamentele de rezervă accesibile.

Dozajul medicamentelor antituberculoase esenţiale utilizate în regimurile standard, identic pentru copii şi adulţi, este prezentat în tabelul IX.

TABELUL IX

Dozajul medicamentelor antituberculoase esenţiale

Medicamentul	*Dozajul (în mg/kg)*			*Observaţii*
	6/7	3/7	2/7	
INH	5	15	15	Maxim 300 mg (6/7), 900 mg (3/7 sau 2/7)
RMP	10	10	15	Maxim 600 mg (6/7 şi 3/7) 900 mg (2/7)
PZM	30	50	60	Maxim 1,5 g (6/7), 2,5 (3/7), 3,5 (2/7)
EMB	25[1]/15[2]	40[1]/25[2]	40[1]/25[2]	[1]Primele 2 luni [2]ulterior
SM	20	20	20	Maxim 1 g (0,75 g la vârstnici)

În prezent nu se mai acceptă „proba terapeutică" constând în administrarea timp de 2-3 luni a asociaţiei de medicamente INH+PZM+SM sau EMB la cazuri cu simptomatologie clinică şi modificări radiologice compatibile cu tuberculoza, dar la care examenul microscopic este negativ. Un număr important din aceste cazuri (cele care nu se confirmau bacteriologic prin culturi sau la care imaginea radiologică iniţială nu părea să se modifice semnificativ în primele luni de tratament) nu erau luate în evidenţa dispensarelor antituberculoase, nu erau declarate (incluse în incidenţă), iar tratamentul se suspenda înainte de termen. Conduita recomandată în prezent este ca, la majoritatea acestor cazuri (care, fiind negative microscopic nu prezintă un risc semnificativ de contagiozitate), să se aştepte rezultatul culturilor şi să se înceapă tratamentul în momentul confirmării bacteriologice.

TABELUL X

Regimuri standard de scurtă durată (6 luni)

Formula terapeutică	*La cine se aplică*
Regimul I: 2 RHZS + 4 RH_3	**toate localizările pulmonare pozitive la examen direct** şi: cazurile negative la examen direct, dar cu imagine cavitară patentă (diametrul >/- 2 cm); forme extensiv cazeoase (pneumonii, bronhopneumonii) la care volumul tuturor modificărilor patologice depăşeşte volumul unui segment pulmonar; **formele diseminative** (miliară, granulie); **localizările extrapulmonare cu risc letal precoce** meningoencefalita sau pericardita tuberculoasă.

TABELUL X (*continuare*)

Regimul II: 2 RHZ + 4 RH_3	**localizările pulmonare paucibacilare** (negative la examen direct, necavitare şi însumând un volum mai mic decât segmentul Fowler): tuberculozele infiltrativ/nodulare tuberculoze cazeoase circumscrise (tuberculom), **pleureziile sero-fibrinoase** **alte tuberculoze cu localizare extrapulmonară** (în afara celor specificate la regimul I).
Regimul de retratament: 2 RHZES + 1 RHZE + 5 RHE_3	**toate retratamentele, cu condiţia ca tulpina** implicată **să nu fie rezistentă la medicamentele antituberculoase majore (MDR):** reluarea tratamentului la cazurile de abandon la care ultimul examen BK era pozitiv; eşecurile (bolnavii rămaşi pozitivi sau repozitivaţi până la încheierea tratamentului); recăderile precoce (bolnavi repozitivaţi în primul an de la începerea tratamentului); recăderile tardive (bolnavi care au făcut anterior un tratament antituberculos în urma căruia au fost consideraţi vindecaţi (scoşi din evidenţă) iar în prezent au sputa pozitivă la examenul pentru BK; bolnavii cronici, intermitent sau continuu eliminatori de BK, nerezolvaţi de tentativele terapeutice anterioare.

Se acceptă ca, în situaţii particulare (pacienţi la care n-a fost posibilă recoltarea unor eşantioane corespunzătoare de spută sau deficienţe de laborator pun sub semnul îndoielii autenticitatea rezultatului negativ în culturi), medicul specialist să decidă administrarea unui tratament antituberculos (cu regimul II) şi la bolnavi neconfirmaţi bacteriologic, cu condiţia expresă ca aceştia să nu fi beneficiat niciodată de vreun tratament antituberculos (diagnosticul de recidivă şi decizia de retratament impun o confirmare bacteriologică obligatorie) şi să fie înregistraţi şi declaraţi drept cazuri noi. *Formulele standard* pentru chimioterapia tuberculozei enumerate mai sus *reprezintă schemele optime*, universal acceptate (recomandate de OMS). Ele au fost stabilite prin valorificarea bazelor teoretice ale chimioterapiei antituberculoase moderne, sunt rezultatul unei vaste experienţe internaţionale, fiind testate riguros în ţara noastră atât în condiţii de experiment clinic controlat, cât şi în condiţii operaţionale.

Orice modificare a acestora are drept consecinţă o reducere a eficacităţii. De aceea, pentru a asigura chimioterapiei antituberculoase maximum de eficacitate este esenţial ca regimurile standard să fie indicate şi aplicate corect, la toţi bolnavii, asigurându-se cu stricteţe respectarea asocierilor medicamentoase, a dozajului şi a regularităţii (caracterului efectiv al administrării fiecărei doze) pe toată durata programată.

Pentru aceasta, fiecare medic şi cadru sanitar implicaţi în aplicarea tratamentului unui bolnav de tuberculoză:

– vor lua toate măsurile necesare pentru aprovizionarea corespunzătoare cu medicamente, reducând la minimum situaţiile de întrerupere a tratamen-

tului, de omitere a unor prize sau de modificare a asocierii de medicamente antituberculoase datorită lipsei temporare a unora din ele;

– vor urmări apariţia şi evoluţia unor eventuale manifestări adverse, dar nu vor renunţa cu uşurinţă la administrarea medicamentului incriminat (recomandând înlocuirea lui), motivând bolnavul să accepte inconvenientele subiective ale tratamentului („disconfortul" produs de acesta) ca un preţ ce trebuie acceptat în schimbul unor mai mari şanse de vindecare; după ce vor linişti şi asigura bolnavul de inocuitatea simptomelor declarate, la nevoie vor apela la un minimum de medicaţie simptomatică;

– vor depune eforturi susţinute pentru instruirea şi motivarea repetată şi individualizată a fiecărui pacient pentru finalizarea cât mai corectă a tratamentului prescris, luând în consideraţie personalitatea acestuia;

– vor asigura totodată consemnarea de informaţii precise despre modul de desfăşurare şi rezultatele acestui tratament pentru perioada în care au îngrijit bolnavul, asumându-şi responsabilitatea corectitudinii acestor date.

Modificări ale regimurilor standard pe parcursul aplicării lor

Situaţiile enumerate mai jos reprezintă excepţii de la regula respectării regimului iniţial alocat şi sunt prevăzute a compensa situaţii bănuite a implica un anume risc.

Regimul I va fi modificat prin prelungirea cu încă o lună a administrării asociaţiei quadruple, dacă examenul microscopic al sputei recoltate la două luni de la începerea tratamentului este pozitiv. În această situaţie bolnavul va face un tratament 3RHSZ+3RH3.

Se acceptă înlocuirea unui medicament antituberculos din asociaţia prevăzută de regimurile standard în situaţia în care:

– este indentificată şi *confirmată o chimiorezistenţă iniţială* (la unul/unele din medicamentele prescrise);

– este prezentă o *intoleranţă persistentă* (insurmontabilă) *la un anume medicament;*

– se înregistrează o *indisponibilitate* (chiar temporară) *a unuia* (unora) *din medicamentele necesare.*

Regimul de retratament se va modifica în momentul evidenţierii chimiorezistenţei la drogurile majore (INH şi/sau RMP), după validarea rezultatelor la unul din laboratoarele naţionale de referinţă, prin înlocuirea medicamentului ineficace cu unul din medicamentele antituberculoase de rezervă disponibile.

Ori de câte ori este posibil, se va păstra structura regimului, înlocuindu-se numai medicamentul implicat cu altul/altele disponibile, apelând la cel mai apropiat medicament disponibil încă neutilizat din lista: RMP, INH, PZA (SM, KM, AK, CPM, VIO), EMB, CPX (PTM, ETM), CS, PAS.

Astfel:

– INH sau RMP se înlocuiesc cu SM + PZM (în faza de continuare a ambelor regimuri, când acestea nu sunt normal utilizate), cu o chinolonă (Ciprofloxacina, ofloxacina ş.a.) sau ETM/PTM în cursul fazei de atac;

– SM se înlocuieşte cu KM sau alt aminoglicozid disponibil;

– PZM se înlocuieşte cu EMB (cu riscul unei reduceri a eficacităţii sterilizante).

În cazul înlocuitorilor de medicamente se va putea prelungi durata tratamentului la 8 luni. La bolnavii vârstnici, cu tare hepatice sau renale sau cu fenomene de intoleranţă se pot administra formulele standard reducând dozele cu 25%.

În cazul retratamentelor, la bolnavi care au făcut anterior tratament cu RMP administrată intermitent, riscul unei reacţii adverse de tip insuficienţă renală la reluarea tratamentului cu RMP justifică utilizarea unor doze mai mici de RMP (450 mg) în administrare zilnică, eventual o acoperire cortizonică.

Tratamentul cazurilor cronicizate, cu chimiorezistenţă la medicamentele antituberculoase majore (MDR).

În cazul chimiorezistenţei la INH şi/sau RMP, bolnavii au şanse minime de recuperare; conduita practică este condiţionată de disponibilităţile unor medicamente antituberculoase „de rezervă“, de posibilitatea asocierii unor gesturi chirurgicale şi mai ales de disponibilităţile de cooperare ale pacienţilor; de cele mai multe ori aceştia sunt defaulteri inveteraţi, pacienţi cu serioase dificultăţi sociale, alcoolici lipsiţi de sprijin familial şi dezadaptaţi social, adesea revendicativi dar rareori dispuşi a depune chiar minime eforturi de cooperare.

Măsura esenţială constă în instruirea şi motivarea lor pentru un comportament care să protejeze persoanele din jur faţă de riscul unei infecţii cu germeni MDR prin respectarea permanentă a unor reguli minimale de igienă. Ei vor trebui să beneficieze permanent de încurajări şi de o medicaţie simptomatică variată.

Uneori se poate încerca recuperarea lor prin aplicarea unui retratament cu o schemă individualizată, care să asocieze un număr cât mai mare (cel puţin trei) de medicamente disponibile, încă neutilizate de bolnav (sau medicamente utilizate dar la care bacilii şi-au conservat sensibilitatea), în asociere cu orice alte mijloace terapeutice auxiliare disponibile (pneumotorax, toracoplastie, exereză). La astfel de bolnavi, la care eficacitatea schemelor medicamentoase şi/sau resursele de cooperare ale pacienţilor sunt reduse, asocierea la momentul oportun a unei eventuale indicaţii chirurgicale poate fi salutară.

Tratamentul tuberculozelor extrarespiratorii

În tratamentul tuberculozelor extrarespiratorii, în special ganglionare periferice, osteoarticulare, dar şi în alte localizări, se recomandă utilizarea regimului standard II: 3 luni INH + RMP + PZM urmat de INH + RMP până la 6 luni, pentru că localizările extrapulmonare sunt predominant pauci- sau moderat bacilare. Se respectă în general aceleaşi principii ca şi în tratamentul tuberculozelor respiratorii. Cazuri care să necesite prelungirea tratamentului la 8 luni sunt relativ rare: meningoencefalitele tuberculoase, tuberculozele osteo-articulare sau uro-genitale la care intervenţia chirurgicală s-a făcut relativ târziu.

Chimioterapia (ca tratament de fond) se asociază unor tratamente locale de specialitate. De regulă chimioterapia trebuie să preceadă cu 4-8 săptămâni intervenţiile chirurgicale, să acopere intra- şi imediat postoperator intervenţia şi să continue neapărat, după rezolvarea chirurgicală a cazului, până la împlinirea celor 6 luni de tratament necesare asigurării acţiunii sterilizante.

Se recomandă ca regimul terapeutic să fie stabilit de comun acord de specialistul de organ şi de ftiziologul din teritoriu, ambii informându-se şi consultându-se reciproc şi în legătură cu schimbări ale regimului stabilit iniţial.

Indicaţii organizatorice pentru administrarea chimioterapiei antituberculoase

Tratamentul se începe de regulă în unităţi cu paturi, unde pacientul rămâne, în general, până la negativarea (microscopică) a expectoraţiei. Administrarea de la început ambulatorie a tratamentului nu este contraindicată dar dificultatea de asigurare a unei reale administrări sub directă observare a fiecărei doze de medicamente descurajează în prezent această alternativă.

După externare, se asigură continuarea ambulatorie a tratamentului cu administrarea efectivă a tuturor dozelor, pe întreaga durată planificată. Orice medic implicat în tratamentul unui caz de tuberculoză este responsabil nu numai de prescrierea corectă a acestuia ci şi, prin luarea măsurilor organizatorice necesare, de administrarea efectivă, pe întreaga durată necesară a tratamentului pentru rezolvarea fiecărui bolnav.

Unitatea unde se începe tratamentul întocmeşte o „fişe de tratament antituberculos“ tipizată, care urmează bolnavul la toate unităţile unde i se aplică ulterior tratament. La terminarea tratamentului, fişa de tratament se păstrează, în plicul personal al bolnavului la cabinetul de ftiziologie unde acesta se află în evidenţă.

În fişa de tratament se consemnează:

– data începerii tratamentului;

– schema terapeutică recomandată (inclusiv dozele);

– intervalul de administrare planificat;

– se marchează fiecare priză efectiv administrată prin înscrierea literei X (pentru administrarea sub directă supraveghere) sau A (pentru autoadministrare) în căsuţa rezervată datei calendaristice corespunzătoare;

– se consemnează orice modificare a dozelor sau asociaţiilor de medicamente administrate;

– se înregistrează data şi tipul unor eventuale manifestări de intoleranţă precum şi medicamentul incriminat;

– în rubrica corespunzătoare lunii de recoltare a produsului patologic se înscriu data şi rezultatele examenelor bacteriologice efectuate în cadrul monitorizării bacteriologice a evoluţiei sub tratament.

Tratamentul ambulator se aplică:

– La dispensarul de pneumoftiziologie teritorial, pentru bolnavii domiciliaţi în localitatea de reşedinţă a acestuia sau în vecinătate (în funcţie de accesibilitate);

– La dispensarul medical (urban sau rural) în localităţile fără cabinet de pneumoftiziologie;

– La domiciliul bolnavului pentru bolnavii greu deplasabili, preferabil de un cadru mediu sanitar.

Autoadministrarea medicamentelor va fi acceptată numai ca o excepţie şi pentru perioade de timp cât mai limitate, în situaţii temeinic motivate (în care, de fapt, neacceptarea autoadministrării ar avea drept consecinţă întreruperea certă a acestuia în timp ce autoadministrarea nu reprezintă decât acceptarea unui anume risc de neregularitate sau întreruperi în tratament).

O alternativă organizatorică care poate asigura o bună acoperire terapeutică a cazurilor, în special pentru bolnavi din familii structurate, cel puţin un aparţinător capabil să-şi asume şi să îndeplinească supravegherea administrării efective a prizelor programate, este eliberarea medicamentelor pentru intervale medii de timp (1-2 săptămâni) şi delegarea responsabilităţii supravegherii tratamentului unei persoane din anturajul bolnavului.

Înaintea fiecărei perioade de autoadministrare, bolnavul va fi temeinic motivat, iar administrarea efectivă a prizelor va fi frecvent verificată prin sondaj, anchetarea anturajului, numărarea medicamentelor rămase, identificarea prezenţei în urină a (metaboliţilor) medicamentului declarat ca ingerat etc.

Monitorizarea bacteriologică a tratamentului

Este obligatorie pentru localizările pulmonare de tuberculoză, ea permiţând evaluarea evoluţiei sub tratament a fiecărui bolnav, atât pentru a permite decizii legate de asistenţa acordată acestuia cât şi pentru a asigura evaluarea globală a programului de tratament al tuberculozei. Programul investigaţiilor bacteriologice, prezentat în tabelul XI, reprezintă un algoritm de examinare acceptat pe plan mondial (OMS, UICTMR) care are avantajul de a asigura, cu un minim de cost şi solicitare a laboratoarelor, un număr de „filtre" suficient pentru a identifica prompt şi eficient fiecare caz cu evoluţie nefavorabilă.

TABELUL XI

Schema investigaţiei bacteriologice (pentru localizările pulmonare ale tuberculozei)

Categoria de investigaţie	*Periodicitatea controlului*	*Direct*	*Culturi*
Diagnostic (Suspecţi = pacienţi cu simptome clinice/radiologice sugestive de tuberculoză)	Control iniţial	3-6 produse[1]	3 produse[2]
Monitorizarea evoluţiei sub tratament	La 2, 3[3], 5, 8,10-12 luni de la începerea tratamentului	2 produse	2 produse

[1] Dacă nu se obţin 2 rezultate pozitive din primele 3 produse examinate, se examinează alte 3 produse, acordând un surplus de atenţie la recoltarea lor şi solicitând prelucrarea prin concentrare (după omogenizare – centrifugare).

[2] Cu testarea obligatorie a sensibilităţii la INH şi RMP pentru toate tulpinile izolate de la bolnavi trataţi anterior (recidive, eşecuri), unde este posibil şi pentru cazuri noi cu forme extinse.

[3] Pacienţii pozitivi în miscroscopie la controlul de la 2 luni vor fi examinaţi obligatoriu la împlinirea a 3 luni de tratament.

Monitorizarea radiologică

Este complementară urmăririi bacteriologice, cu semnificaţie redusă la cazurile confirmate şi monitorizate bacteriologic corect, cu ajutorul unor laboratoare de calitate corespunzătoare. În cazul tuberculozelor pulmonare neconfirmate bacteriologic şi al altor localizări de tuberculoză, situaţia radiologică la sfârşitul tratamentului comparativ cu cea iniţială este un element util pentru a putea lua în consideraţie „vindecarea" bolii (alături de evoluţia clinică şi certitudinea administrării unui tratament complet şi corect). Recomandarea şi interpretarea lor sunt de competenţa medicilor specialişti.

Evaluarea rezultatelor chimioterapiei

Atât analiza rezultatelor tratamentului pe plan individual, cât şi evaluarea periodică a rezultatelor chimioterapiei la nivel teritorial sunt acţiuni esenţiale şi obligatorii.

Pe baza rezultatelor bacteriologice după două luni de tratament la fiecare cohortă de bolnavi pulmonari confirmaţi bacteriologic la depistare, incluşi în tratament într-un anumit interval de timp (un trimestru sau un an) şi într-un anume teritoriu, se calculează un indicator statistic denumit *indice de bactericidie* care reprezintă procentul de cazuri negativate la 2 luni. Acesta reflectă eficacitatea imediată a tratamentelor antituberculoase administrate, condiţionată de calitatea fazei de atac a tratamentelor, administrate în unităţile cu paturi.

Indicele de bactericidie se calculează separat pentru:

– cazurile de tuberculoză pulmonară confirmate microscopic la care se analizează rata de negativare la 2 luni de tratament prin microscopie (indicator recomandat de OMS şi care permite comparaţii cu toate ţările lumii);

– cazurile de tuberculoză pulmonară confirmate prin culturi, la care se analizează proporţia de negativări în culturi la 2 luni de tratament (indicator utilizat în ţările europene).

Formulele de calcul sunt similare celei de mai jos:

$$\frac{\textit{Număr bolnavi negativi microscopic la 2 luni de tratament}}{\textit{Număr bolnavi cu tuberculoză pulmonară confirmată microscopic}} \times 100$$

şi se aplică cohortelor de bolnavi înregistraţi într-un anume interval de timp (trimestru, semestru, an), pe un teritoriu definit (judeţ, ţară).

Evaluarea finală a evoluţiei fiecărui bolnav utilizează datele despre tratamentul efectiv administrat şi rezultatele monitorizării bacteriologice consemnate în rubricile speciale din „Registrul de tuberculoză". Pe baza acestora, medicul specialist încadrează evoluţia fiecărui bolnav într-una din categoriile enumerate de mai jos, consemnând evoluţia într-o rubrică specială a registrului şi raportând datele la nivelele ierarhice superioare.

Categoriile evolutive (valabile numai pentru bolnavii cu tuberculoză pulmonară confirmată bacteriologic) sunt următoarele:

– **vindecat: (V)** pacientul care a efectuat corect regimul standard recomandat şi are cel puţin 2 controale bacteriologice negative (după momentul negativării), din care unul la încheierea tratamentului;

– **tratament încheiat: (T)** bolnavul care a efectuat corect regimul standard recomandat şi are numai un examen bacteriologic negativ între momentul negativării şi împlinirea unui an de la începerea tratamentului);

– **abandon: (A)** bolnavul negativat bacteriologic care a întrerupt tratamentul antituberculos pe o durată însumând 2 luni calendaristice;

– **transferat, mutat: (M)** bolnavul mutat la o altă adresă, cunoscută la dispensarul iniţial, care a expediat fişa acestuia la noul serviciu antituberculos teritorial;

– **pierdut: (P)** bolnavul despre care nu există alte informaţii dup momentul externării (mutat cu noua adresă necunoscută);

– **eşec terapeutic: (E)**

- bolnavul BK pozitiv la 5 luni sau ulterior în cursul primului an de la începerea tratamentului;
- bolnavul care a întrerupt administrarea tratamentului pentru o perioadă însumând 2 luni şi la care ultimul examen bacteriologic existent era pozitiv (chiar dacă acesta era examenul iniţial);

– **deces tbc: (D)** bolnavul decedat în cursul tratamentului antituberculos.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

EURO TB (CESES/KNCV) and the national coordinators for tuberculosis surveillance in the WHO European Region: Surveillance of tuberculosis in Europe, CESES/KNCV, 1999.

PIO A., CHAULET P. – Tuberculosis handbook. Geneva, WHO, 1998.

PORTER J. – Mycobacteriosis and HIV infection: the new public health challenge. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 1996, 37, suppl., 113-120.

PORTER J.D.H., Mc ADAM K. – TB: back to the future, Chichester, Wiley, 1992.

RIEDER H., WATSON J., RAVIGLIONE M. – Recommendations of a Working Group of the WHO and the Europe Region of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) for uniform reporting on tuberculosis cases, Surveillance of tuberculosis in Europe, *Eur. Resp. J.*, 1996; 9:1097-1104.

WILSON R. - Tuberculosis, Continuous Education in Respiratory Medicine, European School of Respiratory Medicine Monograph, ERS, 1998.

*** IUATLD – TB guide for low income countries, 4th ed. Frankfurt, International Union against TB and Lung Disease, 1996.

*** IUATLD – Technical guide for sputum examination for TB by direct microscopy. Bulletin of the International Union against TB, Supplement no.2, 4th edition revised, reprinted 1986.

*** WHO: Guidelines for conducting a review of a national tuberculosis programme, Geneva, World Health Organisation, 1998.

*** WHO: Treatment of TB. Guidelines for national programmes. Geneva, World Health Organisation, 1997.

*** WHO: TB/HIV. A clinical manual. Geneva, World Health Organisation, 1996.

*** WHO: Managing TB at district level, Geneva, World Health Organisation (tradus în limba română, editura Dan, Iaşi, 1995).

*** WHO: Tuberculosis control and medical schools. Geneva, World Health Organisation, 1998.

CAPITOLUL XVI

TUMORILE BRONHO-PULMONARE

Prof. Dr. L. GHERASIM

Cancerul bronhopulmonar 433
Probleme generale 433
Epidemiologie 433
Etiologie 434
Morfopatologie 437
Tablou clinic 442
Explorări paraclinice 449
Stadializare 455
Forme speciale 457
Diagnostic diferenţial 459
Prevenire 460
Tratament 461
Tratamentul non SCC 462
Tratamentul SCC 468
Cancerul pulmonar secundar 470
Alte tumori bronho-pulmonare 473
Carcinoidul bronşic 475
Hamartomul 476
Bibliografie selectivă 476

CANCERUL BRONHOPULMONAR

Probleme generale. Epidemiologie. Cancerul bronhopulmonar (neoplasmul bronhopulmonar) (NBP sau NB) este cea mai importantă şi frecventă formă de tumoră pulmonară, reprezentând peste 90% din tumorile pulmonare primitive maligne şi benigne. Este un cancer epitelial, cu debut la nivelul epiteliului bronşic, de unde şi denumirea corectă de carcinom bronşic. Termenii de cancer bronhopulmonar, cancer pulmonar, larg răspândiţi, au aceeaşi semnificaţie ca termenul de carcinom bronşic.

Cancerul bronhopulmonar nu este numai cea mai frecventă tumoră pulmonară, dar este şi cel mai frecvent cancer la bărbaţi (locul 2 în România, locul 1 în SUA). La femei, odată cu răspândirea obiceiului de a fuma, incidenţa NBP a crescut dramatic, ocupând locul 1 în SUA (1997) şi locul 4 în România (1988, după cancerele mamare, gastrice şi de col uterin). Incidenţa NBP tinde să crească în toate ţările care nu au aplicat programe complexe antifumat; în schimb în SUA, în 1997, a fost semnalată, pentru prima dată o descreştere a NBP cu 1%, ca urmare a măsurilor eficiente de profilaxie (în special măsurile antifumat).

Cu toate progresele medicinei din ultimii 50 de ani, numărul absolut de cazuri noi de NBP a crescut, ca şi numărul absolut de decese prin acest tip de cancer. Pe date statistice riguroase din SUA, NBP reprezintă 32% din totalul deceselor prin cancer la bărbaţi şi 25% la femei. În 1997 în SUA, au fost consemnate 160 400 decese prin NBP, faţă de 140 890 decese prin cancer colorectal, de sân şi de prostată (luate împreună). Mortalitatea prin NBP ocupă primul loc atât pentru bărbaţi, cât şi pentru femei din ansamblul mortalităţii prin cancer.

NBP este o tumoră de extremă gravitate. În momentul diagnosticului numai 15% din toţi pacienţii au boală locală, aprox. 25% au boală extinsă locoregional şi peste 55% au cancer metastazat. La pacienţii cu boală locală supravieţuirea la 5 ani este de 48% şi de 18% la cei cu boală locoregională. Cu toate progresele făcute în ultimele decenii în diagnosticul şi tratamentul NBP, rata de supravieţuire la 5 ani a crescut în ultimii 30 ani, cu numai 5% (în 1966 – 8% versus 13-14% în 1990). Excepţie de la aceste cifre descurajante o reprezintă „nodulul pulmonar solitar malign“ şi $T_1N_0M_0$ la care supravieţuirea la 5 ani, după rezecţie pulmonară optimală, poate ajunge la 40-50%.

Gravitatea extremă a NBP antrenează în prezent echipe multidisciplinare, pentru un diagnostic cât mai precoce, stadializare optimă şi strategie terapeutică modernă, adaptată tipului morfologic al tumorii şi stării pacientului. Cercetările privind markerii tumorali şi aspectele genetice, întregesc eforturile ample de cunoaştere şi rezolvare a unei probleme oncologice de extremă importanţă.

ETIOLOGIE

Majoritatea datelor de etiologie privind NB sunt centrate pe rolul dovedit al tutunului în carcinogeneză. Astfel, NB este mai frecvent la bărbaţi decât la femei, cu un raport 4-3/1, explicabil prin prevalenţa mai mare a fumătorilor bărbaţi – raport care tinde să scadă în societatea modernă. Aceeaşi cauză explică în mare parte incidenţa mai mare a NB în mediul urban şi industrial, faţă de mediul rural. Vârsta de apariţie este în medie peste 50 ani la bărbaţi, şi aproximativ cu 10 ani mai tardiv la femei.

1. **Fumatul** este principala cauză dovedită de NB, iniţial prin observaţii empirice, dar ulterior prin ample studii epidemiologice şi date de patologie. În SUA, după datele actuale, se estimează că cel puţin 87% din totalul cazurilor de cancer pulmonar sunt atribuite fumatului de ţigarete (90% la bărbaţi şi 79% la femei). Într-un studiu larg efectuat la Edinburgh (3 070 pacienţi), numai 2% din cazuri s-au întâlnit la nefumători.

Riscul de NB este de cel puţin 10-30 ori mai mare la fumători decât la nefumători. Acest risc este demonstrat prin rata deceselor prin NB, care este la nefumători de aproximativ 10/100 000 locuitori, dar de 140/100 000 locuitori la fumători de ţigarete, în ansamblu, şi de 251/100 000 locuitori la marii fumători.

Studiile epidemiologice au demonstrat că riscul pentru NBP este proporţional cu durata totală a obiceiului de a fuma, cu doza cumulativă de ţigarete (număr pachete/an), dar şi cu vârsta de începere a fumatului, conţinutul în nicotină al ţigărilor, folosirea ţigărilor fără filtru, gradul inhalării fumului. Vârsta de la care creşte riscul fumătorilor pentru dezvoltarea cancerului pulmonar este de la 40 ani. Un risc crescut ar exista şi pentru fumătorii pasivi.

Încetarea fumatului descreşte net riscul de NBP la foştii fumători, comparativ cu persoanele care continuă să fumeze. Reducerea riscului variază între 20-90%, depinzând de durata abstinenţei la tutun, şi devine evidentă după minim 5 ani de la încetarea fumatului. Foştii fumători continuă să aibă însă un risc mai mare pentru dezvoltarea NBP şi riscul nu scade la nivelul nefumătorilor.

Până recent, dovezile care legau cauzal fumatul de ţigarete de producerea NBP, erau indirecte, în special epidemiologice. S-a stabilit însă, în ultimii ani, prin studii genetice o legătură directă între tutun şi NBP. Un metabolit specific al benzopirenului, constituent chimic al fumului de tutun, ar modifica trei loci specifici de pe gena supresoare p 53, care este anormală la aprox. 60% din cazurile de NBP.

Mecanismul precis al carcinogenezei prin tutun este necunoscut; este posibil ca unii constituenţi chimici ai tutunului să fie carcinogeni sau cocarcinogeni, împreună cu alţi factori inductori. Analiza chimică a fumului de tutun a identificat un mare număr de agenţi mutageni şi carcinogeni, care se găsesc fie în faza particulară a fumului (benzopiren, dibenzantracen, nicotină, catechol, nichel, cadmiu etc.) sau în faza sa volatilă (hidrazină, clorură de vinil, uretan, formaldehidă, urme de nitrosamine etc.). De exemplu, benzopirenul şi dibenzantracenul se unesc covalent cu ADN celular, iniţiind carcinogeneza (*tumor initiation*). Unele fracţiuni ale fumului ar avea o activitate de promovare tumorală (*tumor promotor activity*), iar altele de inactivare a genelor supresive tumorale. Carcinogenele din fumul de tutun sunt nu numai absorbite de epiteliul de suprafaţă a căilor aeriene şi alveolelor, dar sunt de asemenea metabolizate, fapt evidenţiat prin prezenţa de mutagene în urina fumătorilor. Mutagenitatea fumului de tutun, la om, a fost dovedită prin analiza cromosomală a limfocitelor de la fumători şi nefumători.

Studiile de genetică moleculară au arătat că celulele neoplazice pulmonare au un număr important de leziuni genetice câştigate, incluzând activarea oncogenelor dominante şi inactivitatea supresorilor tumorali sau a oncogenelor recesive.

Cercetările de patologie au arătat o succesiune de modificări histologice care apar ca urmare a expunerii prelungite la fumul de tutun: iniţial apare o hiperplazie a epiteliului bronşic de suprafaţă şi a celulelor bazale şi ulterior o metaplazie malpighiană; în continuare apar displazii celulare (fără malignitate), posibil de evidenţiat frecvent în sputa fumătorilor, cancer *in situ* şi relativ tardiv, cancer adevărat (extensiv).

2. **Factorii profesionali şi poluarea atmosferică** au fost implicaţi în etiologia NBP. Expunerea prelungită la *asbest*, în special la muncitorii din

construcţii, creşte semnificativ riscul pentru NBP, pe lângă riscul, bine stabilit, pentru mezoteliom malign pleural. Riscul prin asbest pentru NBP, manifest după 10-15 ani de la expunerea prelungită, ar fi mai mare la cei care dezvoltă o fibroză asbestozică şi s-ar manifesta atât la nefumători (în special pentru adenocarcinom), cât şi la fumători. Astfel, riscul relativ ar fi mai mare de 6 ori la cei expuşi la asbest, de 11 ori la fumători şi de 59-60 ori la fumătorii cu expunere la asbest. Riscul individual variază însă cu nivelul fumatului (timpul de expunere, cantitatea de ţigări) şi gradul expunerii la asbest.

Expunerea la *radiaţii,* în minele de uraniu, este dovedită a creşte incidenţa NB la 10-30 ori, după o perioadă de latenţă de aproximativ 15 ani. *Alţi poluanţi industriali* – beriliu, cromul, nichelul, fierul, arsenicul – sunt implicaţi în etiologia NB, mai ales când sunt asociaţi cu fumatul.

Poluarea atmosferică acţionează conjugat cu alţi factori etiologici, explicând incidenţa mai mare a NB în oraşe faţă de mediul rural. Se pare că aceasta acţionează prin hidrocarburile aromatice rezultate din arderile incomplete ale carburanţilor solizi sau lichizi, care au proprietăţi carcinogenetice.

3. **Factorii de teren** sunt de asemenea importanţi, studiile epidemiologice aducând numeroase probe care demonstrează că un număr de boli pulmonare benigne coexistente, cresc riscul de cancer pulmonar la fumători. Astfel cancerul pulmonar este de 2 ori mai frecvent la persoanele cu bronşită cronică sau bronşiectazii. Persoanele cu fibroză pulmonară interstiţială difuză au o creştere a riscului pentru cancer pulmonar de 14 ori mai mare, chiar când se iau în considerare vârsta, sexul şi istoricul de fumat. Pe zonele cicatriceale şi granulomatoase vechi (după tuberculoză, infarcte, supuraţii pulmonare) se dezvoltă mai frecvent adenocarcinomul bronşic („cancer pe cicatrice").

4. **Factorii familiali şi genetici** în cancerul pulmonar au început să fie studiaţi numai în ultimii ani. Studii clinice necontrolate au arătat că mortalitatea prin cancer pulmonar ar fi de 1,5-2,5 ori mai mare, printre rudele bolnavilor, indiferent dacă acestea sunt fumători sau nefumători. De asemenea s-a demonstrat că rudele de gradul I ale pacienţilor cu cancer pulmonar, au un risc de 2-3 ori mai mare pentru cancer pulmonar.

Ar exista o susceptibilitate genetică la efectele fumatului care este transmisă pe baza unei codominante mendeliene. Astfel s-au găsit diferenţe genetice în genele (CY P_2D_6, CY P_1A_1 şi GST M_1) responsabile de metabolismul carcinogenelor din tutun.

Pe aceeaşi linie a patologiei genetice, a fost semnalată incidenţa mai mare a cancerului pulmonar în unele sindroame genetice, ca retinoblastomul ereditar, sindromul Li-Fraumeni, cancerul de sân familial şi sindromul Bloom.

Se presupune că neoplasmul pulmonar rezultă din acumularea de mutaţii genetice care afectează mai multe protooncogene şi gene supresoare tumorale. Astfel ar fi necesare 10-20 mutaţii genice pentru dezvoltarea cancerului pulmonar. Confirmarea acestor supoziţii iniţiale, a fost realizată prin detectarea

de numeroase modificări moleculare în protooncogenele şi genele supresoare tumorale în toate etapele carcinogenezei pulmonare. Pentru oncogenele dominante, s-au găsit mutaţii în regiunile codante ale familiei *ras* şi familiei *myc* de oncogene. Aproximativ 30% din adenocarcinoamele pulmonare exprimă alele K-*ras* mutante.

Pentru genele supresoare tumorale (oncogene regresive) studiile citogenetice au găsit că 60% din cancerele pulmonare au mutaţii la p 53, proteina supresoare care funcţionează ca un factor de transcripţie şi care este importantă pentru menţinerea integrităţii genetice. Când funcţia p 53 este pierdută se produce instabilitate genomică şi transformare neoplazică şi invers, restaurarea singura a funcţiei p 53 duce la creşterea apoptozei şi la reducerea tumorigenezei.

Deşi cercetările privind genetica cancerului sunt la început, studii preliminare sugerează că terapia genică va avea un impact profund pe tratamentul cancerului pulmonar.

Problema factorilor etiologici în NB este legată de prevenţia acestei neoplazii. Încetarea fumatului şi, mai bine, prevenirea începerii fumatului, constituie un obiectiv fundamental în acţiunea antineoplazică. În acelaşi timp, amplificarea cercetărilor pentru detecţia factorilor genetici predispozanţi pentru neoplazie, poate prezenta o etapă majoră în eforturile de prevenire.

MORFOPATOLOGIE

Aspectele morfopatologice ale NB sunt extrem de variate în raport cu mărimea tumorii, localizarea pe o bronşie centrală sau periferic, gradul de extensie intratoracică şi extratoracică şi mai ales cu tipul histologic. Precizarea acestor elemente este de maximă importanţă pentru alegerea metodelor de explorare, stabilirea modalităţilor optime de tratament şi a prognosticului.

Din punct de vedere morfopatologic două elemente sunt esenţiale: 1. localizarea la debut a tumorii, central sau periferic; 2. tipul histologic.

1. **Locul de debut al tumorii** bronşice se poate preciza numai în stadiile iniţiale ale neoplaziei. NB cu debut central este cel mai frecvent; el grupează leziunile maligne care apar în bronhiile principale, lobare sau segmentare. În NB cu debut periferic, leziunile neoplazice iau naştere în bronşiile terminale şi bronhiole, şi se extind în parenchimul pulmonar. Această separare, în parte didactică, este valabilă numai o perioadă de timp, întrucât extensia tumorii şi invazia ţesuturilor din jur poate fi atât de mare, încât nu mai permite identificarea leziunilor de debut.

NB cu debut central, pe o bronşie mare, începe ca o mică leziune de îngroşare a mucoasei, care tinde să se extindă mucos proximal. Progresiv mucoasa capătă aspect neregulat, este friabilă şi sângerează, constituindu-se într-o masă neoplazică endobronşică, care poate deveni obstructivă, ducând la atelectazie, pneumonită sau abces pulmonar în segmentul afectat al parenchimului pulmonar. Cu timpul neoplasmul penetrează peretele bronşic şi se extinde la ţesutul pulmonar adiacent, realizând o masă alb-gălbuie, slăni-

noasă sau fermă, cu margini neregulate. Aproximativ 10% din aceste tumori dezvoltă arii de necroză şi hemoragie, cu formarea de cavităţi cu pereţi anfractuoşi.

Extensia NB cu debut central se face relativ rapid, în raport cu tipul histologic spre ganglionii hilari şi mediastinali; metastazarea la distanţă se face mai tardiv.

Tipul proximal de NB este forma morfologică cea mai frecventă de tumoră malignă bronşică. El se întâlneşte în peste 80% din carcinomul epidermoid şi în 75% din carcinomul cu celule mici (*small cell carcinoma*). Localizarea predominantă a leziunii pe o bronşie proximală face ca bronhoscopia să fie metoda optimă de diagnostic, împreună cu citologia sputei. În schimb, modificările radiologice pot apărea mai târziu, după invazia tumorală exobronşică sau după realizarea obstrucţiei bronşice, sub aspect de atelectazie localizată sau pneumonită.

NB cu debut periferic, mai rar, se prezintă ca o tumoră mică, cu diametre variabile, greu circumscrisă, dispusă în parenchimul pulmonar periferic. În jurul său se pot găsi diseminate leziuni mici. Bronşia din interiorul tumorii nu poate fi bine identificată, dar bronşiile mari sunt totdeauna libere, ceea ce explică absenţa leziunilor de pneumonită obstructivă sau a abcedării. Creşterea tumorii poate duce la afectarea pleurală mai precoce decât în NB cu debut central. Extensia tumorii spre ganglionii hilari şi mediastinali se face mult mai tardiv, şi în raport de tipul histologic, poate predomina metastazarea pe cale hematogenă (de ex. în NB cu celule mici).

Debutul periferic în NB se întâlneşte mai ales în adenocarcinom şi adesea în NB cu celule mari. Localizarea distală a tumorii în plin parenchim pulmonar explică de ce examenul radiologic şi CT reprezintă metodele de explorare cele mai potrivite, bronhoscopia fiind de regulă negativă. Examenul citologic al sputei poate fi în egală măsură pozitiv sau negativ în raport cu gradul de descuamare a tumorii şi cu metodologia recoltării secreţiilor din bronşia aferentă tumorii.

2. **Clasificarea histologică a neoplasmului pulmonar** este complexă, şi este extrem de importantă din punctul de vedere al evoluţiei neoplaziei, a alegerii modalităţilor terapeutice şi a prognosticului. Este unanim folosită clasificarea histologică OMS 1981, cu puţine corective (tabelul I).

Primele 5 tipuri (1-5) din clasificarea OMS reprezintă cvasitotalitatea NB, restul (6-7) constituind alte tipuri de tumori bronşice, parţial cu caractere benigne, parţial cu caractere maligne. Carcinomul bronşic este în prezent grupat în 2 tipuri deosebite: *non small cell carcionoma* (carcinomul cu celule scuamoase, adenocarcinomul şi carcinomul cu celule mari) şi *small cell carcinoma*; această diferenţiere este esenţială din punct de vedere terapeutic şi prognostic. De semnalat că tipurile histologic mixte (5) tind să fie mai numeroase în prezent, sugerând heterogenitatea histologică a NB.

a) **Carcinomul cu celule scuamoase (epidermoid)** este cel mai frecvent tip histologic de NB (între 30-40%). Derivă din celulele ciliate ale epiteliului bronşic foarte probabil ca urmare a iritaţiei locale şi efectelor carcino-

TABELUL I

Clasificarea histologică a tumorilor pulmonare (OMS, 1981)

1. Carcinomul cu celule scuamoase (carcinom epidermoid)
2. Carcinomul cu celule mici (*Small cell carcinoma* – SCC)
   a) carcinom cu celule în boabe de ovăz (*oat cell*)
   b) tipul celular intermediar
   c) carcinom cu celule în boabe de ovăz combinat
3. Adenocarcinomul
   a) adenocarcinom acinar
   b) adenocarcinom papilar
   c) carcinom bronhiolo-alveolar
   d) carcinom solid cu formare de mucus
4. Carcinomul cu celule mari
   a) carcinom cu celule gigante
   b) carcinom cu celule clare
5. Forme mixte (ex. carcinomul adenoscuamos)
6. Tumora carcinoidă
7. Carcinomul glandelor bronhiale
   a) carcinom cistic adenoid
   b) carcinom muco-epidermoid
   c) altele

genetice ale fumului de tutun. Este un cancer „dependent de tutun". Este format din celule sub formă de cuiburi, cu punţi intercelulare şi celule cu diferite grade de keratinizare, care amintesc celulele scuamoase din epiderm.

Tumora are localizare preferenţială centrală, pe bronşiile mari, în aproape 80% din cazuri, descuamează uşor (citologie pozitivă), şi tinde să producă iritaţie bronşică (tuse, hemoptizie) şi obstrucţie bronşică. Ritmul de creştere al tumorii este relativ lent (timp de dedublare 90-130 zile) şi extensia sa se face prin invazie directă sau pe cale limfatică, în ganglionii bronşici apropiaţi, regiunea hilară şi mediastin. În aproape 1/2 din cazuri, acest tip histologic de NB nu se extinde extratoracic. Produce manifestări paraneoplazice mai puţin frecvent, de tipul osteoartropatiei hipertrofice sau hipercalcemiei. Tumora este relativ radiorezistentă şi chimiorezistentă şi prin creşterea sa lentă, poate avea un tratament chirurgical radical.

Cancerul cu celule scuamoase este frecvent precedat de leziuni displazice epiteliale sau de carcinom in situ. Se apreciază că timpul mediu de la dezvoltarea carcinomului in situ la tumora clinic aparentă este de aprox. 3-4 ani.

b) **Carcinomul cu celule mici** (SCC) (*small cell carcinoma*) realizează 20-25% din tumorile primare ale plămânului. Locul de origine al tumorii ar fi celulele Kulchitzky, cu activitate neuroendocrină, care se găsesc printre celulele exocrine ale glandelor submucoase bronşice. Există mai multe subtipuri histologice, cel mai frecvent este cu celule în „boabe de ovăz"; subtipurile limfoide şi intermediar pot ridica complicate probleme de diagnostic diferenţial. În ultimul timp au fost descrise şi subtipuri histologice combinate sau cu celule mixte (carcinom cu celule mici şi cu celule scuamoase sau

cu adenocarcinom). Datele actuale nu sugerează o diferenţă de evoluţie între subtipul „pur" de SCC şi subtipurile mixte.

Majoritatea NB cu celule mici iau naştere în bronşiile mari, central şi, ca şi precedentul tip histologic, este „dependent de tutun". Deosebirea cea mai pregnantă a SCC, faţă de toate celelalte tipuri histologice de NB (Non SCC), este agresivitatea tumorii, exprimată printr-un ritm de creştere foarte rapid (timp de dedublare de aproximativ 30 de zile) şi diseminare rapidă pe cale limfatică, dar mai ales hematogenă. Metastazarea se produce rapid, în special extratoracic (cerebral, hepatic, osos) şi relativ frecvent în măduva hematogenă, astfel încât la descoperire, boala este avansată. Din cauza ritmului rapid de creştere tumorală şi diseminării hematogene, tumora este practic nerezecabilă, în orice etapă anatomică s-ar găsi boala. În schimb, tumora este sensibilă la chimio- şi radioterapie.

Originea SCC în celule cu potenţial neurosecretor explică frecvenţa relativ mare a sindroamelor paraneoplazice, cu secreţie de hormoni ectopici.

c) **Adenocarcinomul** este relativ frecvent, aproximativ 25-30% din totalitatea NB şi incidenţa sa este în creştere, în special la femei. În ultima decadă, adenocarcinomul bronşic a devenit tipul histologic cel mai frecvent de cancer pulmonar în SUA. Are punct de origine din glandele mucoase bronşice, de unde şi structura sa acinară sau papilară, cu producere de mucus. Clasificarea OMS reţine pentru adenocarcinom patru subtipuri: acinar, papilar, tumoră solidă cu producerea de mucină şi carcinomul bronhioalveolar.

Imunohistochimic, adenocarcinomul exprimă citokeratine cu greutate moleculară mică, antigen carcinoembrionar (CEA) şi antigen de membrană epitelială. Determinarea valorilor CEA ajută la diferenţierea adenocarcinomului, care este de obicei CEA-pozitiv, de mezoteliom care este CEA-negativ. În contrast cu NB cu celule scuamoase sau cu celule mici, adenocarcinomul apare, în 70% din cazuri, la periferia parenchimului pulmonar, adesea pe cicatrice sau într-o regiune cu fibroză interstiţială. Caracterul periferic al tumorii şi structura sa histologică explică pe de o parte diagnosticul său, aproape totdeauna pe baza examenului radiologic, iar pe de alta confuzia posibilă cu o metastază pulmonară unică de adenocarcinom. Deşi ritmul de creştere al adenocarcinomului bronşic este relativ lent, el invadează precoce limfocitele şi vasele sanguine, producând metastaze precoce. Această particularitate explică de ce adenocarcinomul se asociază cu un prognostic mai sever decât carcinomul cu celule scuamoase.

Adenocarcinomul bronşic nu este „dependent de tutun" şi de obicei are o slabă sensibilitate de chimio- şi radioterapie.

Carcinomul bronhioloalveolar, denumit şi adenomatoza pulmonară malignă, este o formă de adenocarcinom, care poate debuta unicentric sau multicentric. În acest ultim caz, realizează relativ rapid o leziune infiltrativă pulmonară, rapid extensivă. În 20% din cazuri, tumora produce cantităţi mari de mucus (cantitate de spută de 200-1 000 ml/zi), element care facilitează diseminarea, pe cale bronhogenă, în celălalt plămân. Nu este bine precizat dacă

TABELUL II

Notarea şi extensia ganglionară în NB

N_0 = fără metastaze ganglionare
N_1 = afectarea ganglionilor hilari sau intrapulmonari
N_2 = afectarea ganglionilor mediastinali homolaterali
N_3 = afectarea ganglionilor mediastinali controlaterali sau superficiali

I. *Ganglioni N2*
- Ganglioni mediastinali superiori
  1. Mediastinali înalţi
  2. Paratraheali înalţi
  3. Pae- şi retrotraheali
  4. Paratraheali joşi
- Ganglioni aortici
  5. Fereastra aortică
  6. Paraaortici
- Ganglioni mediastinali inferiori
  7. Sub corinari
  8. Paraesofagieni
  9. Ganglioni ai ligamentului pulmonar

II. *Ganglioni N_1*
  10. Ganglioni hilari
  11. Ganglioni interlobulari
  12. Ganglioni lobari
  13. Ganglioni segmentari

tumora îşi are origine în epiteliul bronşic, din bronşiolele periferice, sau în pneumocitele de tip II.

d) **Carcinomul cu celule mari** este tipul histologic de NB cel mai puţin frecvent (aproximativ 10%). Ca şi adenocarcinomul, îşi are originea în glandele mucoase bronşice, mai ales din bronşiile periferice. Cel mai frecvent se prezintă ca o tumoră periferică, cu agresivitate medie, şi condiţii de rezecabilitate chirurgicală (timp mediu de dedublare aproximativ 86 zile, faţă de adenocarcinom 160 zile). Ca şi pentru alte tipuri de cancer bronhopulmonar în cazul carcinomului cu celule mari se pot separa mai multe subtipuri. De exemplu carcinomul cu celule gigante are un prognostic sever; carcinomul neuroendocrin cu celule mari nu poate fi identificat decât prin tehnici de imunohistochimie sau de microscopie electronică.

Metastazarea. Carcinomul bronşic este în general o tumoră agresivă, cu tendinţă de invadare rapidă (în raport cu tipul histologic) a căilor limfatice pulmonare şi a vaselor pulmonare. Extensia pe cale limfatică, prezentă la toate tipurile histologice, produce metastaze ganglionare peribronşice, hilare, mediastinale sau în alte regiuni ale toracelui, a căror identificare este esenţială pentru stadializare şi planificare terapeutică (tabelul II). Metastazarea pe cale hematogenă este frecventă, în special în SCC, localizările cele mai frecvente fiind: hepatice (30-40% din cazuri), osoase (40%), cerebrale (aproximativ 30%), suprarenale (20%). Multe metastaze sunt „oculte", dar altele pot fi manifeste clinic, aparent înaintea tumorii primare.

TABLOU CLINIC

Marea majoritate a pacienţilor cu NBP au simptome şi/sau semne la descoperirea bolii, dar 5-15% din aceştia sunt asimptomatici şi neoplazia este descoperită la un examen radiologic toracic de rutină.

Manifestările clinice ale NB – sunt de o mare diversitate, în raport cu forma anatomoclinică, tipul histologic şi stadiul bolii. În momentul apariţiei lor, manifestările clinice – pulmonare, extrapulmonare sau generale – sunt elemente de boală avansată, cu evoluţia foarte probabilă a tumorii de câţiva ani. Unii autori separă tabloul clinic al non SCC de cel al SCC; există unele particularităţi clinice pentru SCC, care vor fi menţionate în cursul prezentării. Separarea celor două tipuri numai pe baze clinice este puţin posibilă, ea putând fi făcută pe baze evolutive, prognostice şi terapeutice.

Există 3 grupe mari de manifestări clinice în NB, relativ evoluat: A) respiratorii; B) de extensie (metastazare, intra- sau extratoracic); C) paraneoplazice. Bolnavii pot prezenta, în momentul descoperirii tumorii sau al evoluţiei sale una sau mai multe grupe de manifestări clinice, în diverse asocieri.

A. **Manifestările respiratorii** sunt cele mai frecvente, dar sunt relativ nespecifice şi înşelătoare. Ele sunt în principal dependente de iritaţia receptorilor vagali din peretele bronşic, de eroziunea şi ulcerarea mucoasei bronşice, de obstrucţia bronşică şi eventuala pneumonie distală.

1. *Tusea* este, frecvent, manifestarea clinică iniţială. Tusea persistentă cu spută mucoasă – adesea rezistentă la antitusive – modificarea caracterelor tusei, la un bolnav bronşitic, paroxismele nemotivate de tuse, schimbarea cantităţii sau calităţii sputei, sunt elemente care trebuie să ridice suspiciunea de tumoră pulmonară, la un bărbat peste 40 ani, mare fumător. Bronhoreea, producerea unei mari cantităţi de spută se întâlneşte, relativ specific, la pacienţii cu carcinom bronhoalveolar. În stadiile tardive ale NB, tusea este iritativă, persistentă şi este determinată adesea de un revărsat pleural sau de o compresie bronşică sau mediastinală.

2. *Hemoptizia*, în cantitate mică, repetată, este foarte sugestivă de NB, la un bolnav cu tuse persistentă, nejustificată. Carcinomul bronşic este diagnosticat la 19-29% din toţi pacienţii care se prezintă la medic cu hemoptizie. Aproape totdeauna hemoptiziile mici rezultă din ulcerarea mucoasei bronşice, dar ele pot fi mai mari, în cazul eroziunii unei artere bronşice. Tardiv, poate apărea sputa în „jeleu de coacăze", prin necroza tumorii.

3. *Dispneea* este un simptom nespecific şi o manifestare tardivă de NBP; ea poate rezulta din obstrucţia sau compresia unei bronşii mari (în NB central cu celule scuamoase sau în cel cu celule mici) sau în cazul constituirii unui sindrom de compresie mediastinală sau a unui sindrom pleural.

4. *Wheezing*-ul *localizat*, însoţit sau nu de paroxisme de tuse şi care nu dispare după tuse, trebuie să sugereze o obstrucţie bronşică incompletă recentă, cel mai adesea de origine tumorală.

5. Adesea, simptomele respiratorii se asociază cu alte manifestări: *durere toracică* localizată, *disfonie, astenie, inapetenţă, slăbire, subfebrilitate*, semne,

de regulă, de neoplazie avansată. Slăbirea, deşi manifestare generală nespecifică, trebuie notată cu grijă în NBP. Toate studiile demonstrează că pierderea ponderală este un factor de prognostic negativ pentru NBP.

6. *Examenul obiectiv al toracelui* poate fi negativ sau poate identifica unele elemente sugestive, sau sindroame clinice definite:

– identificarea prin auscultaţie a unei diminuări asimetrice a respiraţiei, într-o regiune pulmonară, de exemplu în regiunea interscapulovertebrală sau subclavicular, sugerează obstrucţie bronşică incompletă; probabilitatea existenţei unui NB creşte dacă modificarea auscultatorie se asociază cu *wheezing* localizat, sau submatitate, sau simptome respiratorii neexplicate (tuse persistentă, hemoptizii etc.);

– uneori este prezent *un sindrom de condensare de tip pneumonic*, datorat unei pneumonii distale, secundare obstrucţiei bronşice. Unele elemente sugerează pneumonie pe obstrucţie bronşică: matitate de tip pneumonic dar fără suflu bronşic şi/sau cu puţine raluri de alveolită; spută hemoptoică prelungită; evoluţie prelungită a pneumoniei – peste 3 săptămâni – cu rezoluţia incompletă a imaginii radiologice; pneumonie cu repetiţie pe aceeaşi regiune, la intervale relativ scurte de timp. Aceste elemente „atipice" la un fumător peste 40 ani, neexplicate prin alte date generale, trebuie să conducă la o explorare bronhoscopică rapidă şi/sau la alte explorări pulmonare sensibile;

– *un sindrom cavitar pulmonar*, uneori cu decubit acut, poate constitui manifestarea clinică principală a NB. El rezultă din necroza ischemică a tumorii bronhopulmonare (cel mai frecvent carcinom cu celule scuamoase); rareori abcedarea este urmarea unei supuraţii pulmonare, în pneumonia obstructivă. Leziunile cavitare neoplazice au pereţi groşi, neregulaţi şi margini imprecise, cantitate relativ mare de lichid (datorită bronşiei parţial obstruate), aspect pe bronhografia gazoasă de obstrucţie bronşică şi evident răspuns minim sau absent la tratament;

– în stadiile avansate ale NB, se poate găsi la examenul clinic pulmonar un *sindrom de atelectazie* sau un *sindrom lichidian pleural*. Este necesar să se stabilească prin examene complementare caracterele lichidului pleural, ritmul său de formare, existenţa sau absenţa celulelor neoplazice în lichid, precum şi mecanismul de formare a revărsatului pleural (extensia pleurală a neoplaziei, blocaj limfatic neoplazic, sindrom de cavă superioară sau pleurezie parapneumonică, în cadrul unei pneumonii obstructive).

B. **Manifestări metastatice**. La peste 2/3 din bolnavii cu NB, simptomele clinice sunt datorate extensiei locale intratoracice sau metastazelor extratoracice. Aproape 1/2 din NB cu celule scuamoase rămân numai cu extensie intratoracică, dar 80% din pacienţii cu adenocarcinom şi peste 95% din cei cu neoplasm cu celule mici au metastaze extratoracice la examenul necropsic.

1. *Manifestările de extensie intratoracică sunt foarte diverse* (tabelul III). Ele sunt rezultatul creşterii şi extensiei directe, sau rezultatul metastazării limfatice. Evaluarea NB, în vederea unei eventuale intervenţii chirurgicale, trebuie să precizeze, cât mai exact, prezenţa sau absenţa semnelor de

TABELUL III

Extensia intratoracică a NB şi natura simptomelor

1. Invazia nervoasă
   - Paralizia recurentului: disfonie
   - Paralizia nervului frenic: paraliza unui hemidiafragma, cu eventuală dispnee
   - Nevralgie brahială, în asociaţia cu sindromul Claude-Bernard-Horner
2. Obstrucţia vasculară
   - Sindrom de venă cavă superioară
   - Stenoza extrinsecă de arteră pulmonară: sufluri cardiace
3. Extensie pericardică sau cardiacă
   - Aritmii
   - Tamponadă cardiacă
4. Extensie mediastinală
   - Compresie sau invazie esofagiană: disfagie
   - Fistule esobronşice
   - Compresia traheală sau a marilor bronhii: tiraj, cornaj, wheezing localizat
   - Obstrucţie limfatică: revărsat pleural
5. Extensie pleurală
   - pleurezie cu citologie pozitivă

extensie intratoracică, prezenţa lor – cu rare excepţii – indicând inoperabilitatea.

2. *Manifestările de extensie (metastazare) extratoracică* sunt precoce şi foarte frecvente în carcinomul cu celule mici (în special tipul „în boabe de ovăz") şi mai tardive şi inconstante în carcinomul epidermoid. Ele pot fi tăcute („silent") sau produce tulburări în raport cu localizarea şi mărimea lor. Cele mai frecvente organe afectate sunt ficatul, osul, creierul, suprarenalele şi pielea.

Metastazele hepatice se întâlnesc la examenul anatomic la 30-40% din cazuri. Ele pot fi asimptomatice, dar cel mai frecvent produc hepatomegalie nodulară – eventual dureroasă –, icter obstructiv, sindrom de colestază intrahepatică (creşterea FA şi a gamaglutamiltranspeptidazei) şi slăbire. Diagnosticul metastazelor hepatice poate fi evocat, în afara datelor clinice, de aspecte caracteristice ecografice sau scintigrafice, sau mai bine prin tomografie computerizată.

Metastazele osoase pot avea cele mai diverse localizări, dar cele mai frecvente sunt la nivelul coastelor, vertebrelor, bazinului. Ele produc dureri persistente şi progresive, uneori fracturi sau semne de compresie nervoasă sau medulară. Leziunile osoase sunt de tip osteolitic, foarte rar de tip osteoblastic. Diagnosticul se asigură prin datele radiografice – de apariţie relativ tardivă –, sau mai bine prin scintigrafie osoasă. Totuşi, o scintigramă osoasă vertebrală pozitivă, cu date radiografice negative, indică mai frecvent o leziune vertebrală degenerativă, mai mult decât una metastatică. Hipercalcemia poate fi de asemenea un semn al metastazării osoase.

Metastazele cerebrale sunt extrem de frecvente, putându-se întâlni până la 40% din totalul NB necropsiate. În majoritatea cazurilor sunt asimptomatice la început, dar se pot manifesta prin modificări de personalitate, accese con-

vulsive, cefalee, confuzie sau hemiplegie. TC cerebrală reprezintă metoda cea mai bună pentru identificarea lor, dar şi scintigrama cerebrală poate fi pozitivă.

C. **Manifestările paraneoplazice** asociate cu NB sunt numeroase şi extrem de variate. Ele sunt produse prin secreţia de hormoni ectopici de către ţesutul tumoral. Producerea de hormoni ectopici sau precursorii lor – care sunt peptide – este caracteristică pentru toate tipurile de cancere, dar în NB incidenţa manifestărilor clinice corelată cu secreţia de hormoni ectopici, este relativ ridicată. Se pare că sindroamele clinice pot să apară, numai dacă ţesutul neoplazic este capabil să metabolizeze polipeptidele precursorii, în hormoni bioactivi.

Manifestările paraneoplazice apar mai frecvent în NB cu celule mici şi mai rar în carcinomul epidermoid şi adenocarcinom, dar nu există o secreţie de hormoni ectopici strict specifică pentru un anumit tip histologic. Producerea de peptide, cu *acţiune hormonal-like* pare să fie mai bine corelată cu starea de diferenţiere a tumorii decât cu masa tumorală; modificări în concentraţia acestor peptide poate să semnaleze schimbări în metabolismul tumorii sau ale potenţialului malign. Lista celor mai importante peptide hormonale produse de NB se găseşte în tabelul IV.

TABELUL IV

Peptide hormonale produse de neoplasmul bronşic

Arginin vasopresină	Prolactină
Ocitocină	*Paratiroid hormon like*
Neurofizină	Calcitonină
Somatostatin	Gastrină
ACTH	Bombesină
Lipotropin	Peptid vasoactiv intestinal
Bendorphin	Renină
Metenkephalin	H. somatotrop

Manifestările clinice legate de secreţia de hormoni ectopici, uneori pot să preceadă manifestările respiratorii ale tumorii; ele pot de asemenea însoţi evoluţia unui NB, regresa după rezecţia tumorii şi reapare în cazul recidivelor sau metastazării. Monitorizarea peptidelor hormonale, responsabile de sindroamele clinice paraneoplazice, ar putea defini markerii biologici pentru prezenţa unei tumori active şi eventual a evoluţiei sale, sub tratament.

Principalele sindroame sau manifestări clinice paraneoplazice întâlnite în NB, sunt rezumate în tabelul V.

Câteva din manifestările paraneoplazice în NB sunt interesante datorită incidenţei lor ridicate sau problemelor de patologie pe care le ridică.

1. *Hipersecreţia de ACTH* a fost primul sindrom paraneoplazic recunoscut în NB. Ţesutul tumoral ar conţine pro-ACTH şi lipotropină, un hormon peptidic cu activitate slabă lipotropică şi stimulantă a melanocitelor. Pro ACTH-ul ar fi convertit în ACTH activ şi sindromul clinic legat de hiper-

TABELUL V

Sindroame paraneoplazice întâlnite în NB

Manifestări sistemice: anorexie, slăbire, febră, deprimarea imunității
Sindroame endocrinometabolice (aprox. 12% din bolnavi)
Secreție ectopică de ACTH
Secreție „inapropiată" de ADH cu hiponatremie (sindrom Schwartz-Bartter)
Hipercalcemie și hipofosfatemie
Hipertiroidie
Sindroame neuromiopatice (aprox. 1% din bolnavi)
Polimiozită
Sindrom miastenic (Eaton-Lambert)
Neuropatii periferice
Degenerescență cerebeloasă subacută
Encefalopatie
Manifestări de țesut conjunctiv și osos
Hipocratism digital
Osteoartropatie hipertrofică pulmonară
Sclerodermie
Manifestări vasculare
Tromboflebite migratoare
Endocardită trombotică nebacteriană
Manifestări hematologice (1-8% din cazuri)
Anemie (simplă, hemolitică)
Aplazie medulară
Reacție leucemoidă sau leucoeritroblastică
CID
Hipofibrinogenemie
Alte manifestări
Glomerulopatie membranoasă
Acanthosis nigricans

secreția hormonală nu ar apărea decât după conversie, care s-ar produce în carcinomul cu celule mici (în boabe de ovăz), rar în adenocarcinom, dar nu în carcinomul epidermoid. Creșterea nivelelor plasmatice de ACTH sau pro-ACTH se întâlnește la 20-60% din bolnavii cu NB.

Hipersecreția de ACTH poate rămâne fără urmări clinice, pentru că NB cu celule mici evoluează foarte rapid și nu există suficient timp pentru apariția hipercorticismului. Adesea este prezentă numai creșterea concentrației de cortizol plasmatic și rezultatele efectelor sale pe echilibrul electrolitic și nu pe metabolismele glucidic și lipidic (care se instalează mai lent). La 1-3% din bolnavi poate apărea un sindrom Cushing incomplet, ca slăbiciune musculară, poliurie, hiperpigmentare, alcaloză hipokaliemică sau elemente tipice ale sindromului (facies în „lună plină", obezitate transculară, striuri abdominale, hirsutism, HTA, osteoporoză, hiperglicemie).

Tratamentul tulburărilor produse de hipersecreția de ACTH include administrarea de spironolactonă, doze mari de K – pentru controlul hipokaliemiei – și de inhibitori ai biosintezei de steroizi: metyrapone, aminogluthemide și ketoconasole.

2. *Secreția „inapropiată"* de ADH (arginina vasopresina AVP) s-ar întâlni până la 60% din bolnavii cu NB cu celule mici, şi foarte rar şi în alte tipuri histologice. Ţesutul neoplazic secretă cantităţi mari de ADH şi neurophysină, dar nu se cunosc efectele fiziologice ale hipersecreţiei de neurophysine. În schimb hipersecreţia de ADH – care poate preceda semnele clinice sau radiologice ale masei tumorale – determină o hiponatremie variabilă, până la manifestările clasice ale intoxicaţiei cu apă. Hiponatremia este exacerbată cu chimioterapie (în special ciclofosfamidă), de terapia cu radiaţii sau administrarea de inhibitori de prostaglandine. La valori ale natremiei sub 120 mmol/l, bolnavii dezvoltă cefalee, apatie, confuzie, somnolenţă, vărsături (edem cerebral), iar la valori de aproximativ 110 mmol/l convulsii, hiporeflexie, hipotermie, comă şi deces.

Diagnosticul sindromului Bartter se face pe baza semnelor clinice de intoxicaţie cu apă, pe valorile mult scăzute ale natremiei.

Tratamentul comportă restricţie de lichide şi administrarea de hidrocortizon. În formele severe de hiponatremie, se va administra soluţie salină hipertonă şi furosemid, urmărindu-se şi înlocuirea pierderilor urinare de electroliţi.

Pacienţii cu NBP şi hiponatremie au secreţie crescută de factor natriuretic atrial (ANF). Nu se ştie încă dacă producerea primară de către tumoră a ANF este cauza hiponatremiei, sau dacă creşterea ANF-ului este un răspuns la expansiunea de volum, produsă de ADH.

3. *Hipercalcemia*, asimptomatică sau cu manifestări clinice caracteristice, ar apărea la aproximativ 38% din bolnavii cu carcinom epidermoid bronşic. Acest tip de paraneoplazie ar fi rezultatul hipersecreţiei de către tumoră a unui peptid paratiroid hormon-like, care stimulează activitatea osteoclastică. Hipercalcemia, în medie peste 10,5 mg/dl se asociază cu hipofosfatemie, hipercalciurie şi nivele normale sau scăzute de PTH (hormon parotiroidian), pentru că acesta este supresat când calciu plasmatic este crescut. În NB cu celule mici poate de asemenea exista o hipercalcemie, dar nu ca manifestare paraneoplazică, ci ca rezultat al metastazării osoase.

Adesea hipercalcemia este asimptomatică. La valori mai mari de 11-12 mg/dl, ea se asociază cu anorexie, constipaţie, mialgii sau în forme mai severe cu greaţă şi vărsături, dureri abdominale, poliurie, deshidratare, slăbiciune şi confuzie. Uremia şi litiaza renală sunt foarte rare, din cauza duratei scurte a hipercalcemiei.

Scăderea rapidă a calcemiei poate fi obţinută prin infuzie i.v. de soluţie salină şi furosemid. Se mai folosesc, pentru menţinerea scăderii calcemiei: restricţia de Ca alimentar, terapie cu glucocorticoizi, fosfaţi per oral, indometacină, calcitonină. Biofosfonaţii (etidronate disodic, pamidronate) sunt inhibitori puternici ai activităţii osteoclastelor. Ei pot fi administraţi i.v. la pacienţii cu hipercalcemie neoplazică, concentraţia calciului plasmatic începând să scadă în 48 ore, cu maximum de efect la 5-7 zile. Efectele adverse sunt puţine şi tranzitorii (hipofosfatemie, hipomagneziemie, creşterea creatininei).

4. *Sindroamele neurologice paraneoplazice* sunt relativ frecvente şi pot să cuprindă orice parte a sistemului nervos central şi periferic. Ele pot fi

descoperite, adesea, înainte ca tumora pulmonară să fie evidentă şi din nefericire nu se remit decât foarte rar, la tratament.

Se consideră că sindroamele neurologice paraneoplazice apar prin mecanism imun: anticorpii faţă de ţesutul tumoral reacţionează încrucişat (*cross-reaction*) cu antigenii neuronali. Imunosupresia, plasmafereza şi reducerea titrului de anticorpi nu aduc ameliorări clinice.

Sindroamele neurologice paraneoplazice sunt diverse şi numeroase; mai importante sunt: encefalomielita, degenerescenţa cerebeloasă subacută, mielopatia necrotizantă, neuropatiile sensitivo-motorii periferice şi sindromul Eaton-Lambert.

Encefalomielita paraneoplazică are manifestări clinice corelate cu localizarea şi amploarea leziunilor: scăderea memoriei, tulburări psihice, oftalmoplegie, mişcări involuntare, semne piramidale bilaterale etc. Modificările morfologice includ inflamaţie perivasculară şi degenerescenţă neuronală. Encefalomielita se asociază cu anticorpi antineuronali nucleari (anti ANNA-1 sau anti-Hu), care se leagă selectiv de ţesutul neuronal. Anticorpii se găsesc şi în ser şi în lcr.

Degenerescenţa cerebeloasă subacută se manifestă prin ataxie, nistagmus, dismetrie, disartrie etc. Ea se asociază cu imunoglobuline care se leagă de citoplasma celulelor Purkinje şi dendride proximale.

Sindromul Eaton-Lambert este cel mai cunoscut sindrom neurologic paraneoplazic, întâlnindu-se la 2-5% din pacienţii cu SCC. Pacienţii au manifestări miasteniforme, cu fatigabilitate importantă şi slăbiciune, care afectează regiunile musculare proximale ale membrelor. Sindromul Eaton-Lambert diferă de miastenia gravis prin faptul că forţa musculară se ameliorează prin exerciţii fizice şi răspunsul la edrophomium cloric este slab.

Patogeneza sindromului este de asemenea imunologică. Există un defect presinaptic al eliberării de acetilcholină din terminaţiile nervoase. Eliberarea de acetilcholină necesită influx de calciu prin canalele dependente de voltaj. La pacienţii cu sindrom Eaton-Lambert aceste canale sunt ţinta autoanticorpilor IgG.

Spre deosebire de alte sindroame neurologice paraneoplazice, pacienţii cu sindrom Eaton-Lambert se ameliorează prin medicaţie imunosupresivă, corticosteroizi şi plasmafereză.

5. *Osteoartropatia hipertrofică pulmonară (OAHP) şi hipocratismul digital* deşi se pot întâlni în numeroase afecţiuni pleuropulmonare (abces, bronşiectazii, mezoteliom pleural, metastaze pulmonare) se asociază relativ frecvent cu NB cu celule scuamoase.

În forma sa completă sunt prezente: a) hipocratismul digital (care poate fi singura manifestare paraneoplazică); b) creşterea excesivă a părţilor moi ale extremităţilor însoţită de tulburări vasomotorii la acest nivel (transpiraţie excesivă şi/sau cianoză); c) un sindrom pseudoreumatoid manifestat prin dureri şi tumefacţii articulare (inclusiv sinovită) simetrice la articulaţiile pumnului, genunchi sau gleznă; d) formarea excesivă de os sub periostal, în special la nivelul oaselor lungi (femur, tibie, peroneu, radius), bine evidenţiată radiografic.

OAHP se asociază uneori cu ginecomastie sugerând o cauză hormonală pentru această manifestare paraneoplazică. Tulburarea de bază ar fi o creştere a fluxului sanguin la extremităţi, cu dilatarea anastomozelor arteriovenoase. Aceasta ar conduce la o hipertrofie regională – în parte analoagă cu ceea ce se întâlneşte într-un membru cu fistulă AV.

Trei ipoteze, parţial verificate, îşi dispută explicaţia patogenică a OAHP: neurogenă (implicând un arc reflex, cu participarea vagului); hormonală (secreţie excesivă de estrogeni sau de hormoni de creştere); umorală (participarea prostaglandinelor F şi E).

Manifestările clinice ale OAHP regresează sau dispar după rezecţia tumorii. De asemenea, durerea sau alte tulburări din OAHP pot fi mult ameliorate prin vagotomie, toracotomie exploratorie, iradierea leziunii primare, medicamente alfablocante, indometacin sau corticosteroizi.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Simptomele şi semnele clinice ale NB sunt nespecifice şi rareori diagnosticul poate fi formulat numai pe baza datelor clinice. De regulă, diagnosticul NB impune explorări paraclinice, de complexitate variată, în raport cu stadiul şi localizarea tumorii (tabelul VI).

Folosirea metodelor de diagnostic paraclinic are trei obiective: 1) confirmarea diagnosticului, suspicionat clinic; 2) stabilirea cu maximă probabili-

TABELUL VI

Metode paraclinice folosite pentru diagnosticul şi evaluarea NB

1. Radiografia toracică (faţă, profil, planuri tomografice)
2. Bronhoscopia
3. Citologia sputei
4. Tomografia computerizată toracică
5. Mediastinoscopia
6. Puncţie-biopsie percutană sau transbronşică în tumora pulmonară
7. Biopsii din ganglionii suspecţi
8. Alte biopsii:
   - măduva hematogenă
   - noduli cutanaţi
   - PBH
9. Tomografia computerizată axială
   - cerebrală
   - hepatică
10. Metode radioizotopice
    - plămân
    - creier
    - os
    - ficat
11. Explorarea funcţiei respiratorii
12. Explorări biologice, inclusiv dozări hormonale sau de markeri tumorali
13. Toracotomie exploratorie

tate a tipului anatomo-histologic; 3) realizarea unui bilanţ de extensie şi stadializare, în vederea alegerii tratamentului cel mai potrivit şi eficient: chirurgical, iradiere, chimioterapie. Trei metode de diagnostic furnizează informaţii maxime în evaluarea NB: radiografia toracică, eventual completată cu tomografia convenţională sau mai bine cu tomografia computerizată (Tc) axială; bronhoscopia; citologia sputei sau examinarea unei biopsii din tumoră. Celelalte metode sunt indicate ţinând seama de datele clinice şi cele de explorare primară, pentru stadializarea neoplasmului şi stabilirea indicaţiei chirurgicale.

Examenul radiologic. Este metoda cea mai larg folosită pentru diagnosticul NB; în studii prospective ea s-a arătat superioară citologiei, în detectarea precoce a tumorilor bronhopulmonare. Aspectele radiologice găsite în NB sunt dependente de stadiul de evoluţie, de localizarea centrală sau periferică a tumorii, de prezenţa sau absenţa obstrucţiei bronşice, atelectaziei, infecţiei, afectării nervoase sau pleurale.

1. Examenul radiologic poate fi *normal* – foarte rar – într-un NB care afectează pintenele traheal sau o bronşie principală.

De obicei, când NB devine simptomatic, se pot identifica la examenul radiologic, una sau mai multe modificări sugestive, în diverse asociaţii.

2. *Mărirea unilaterală a hilului* pulmonar este o imagine radiologică relativ frecventă; ea apare în special în neoplasmele centrale. Hilul tumoral este mai mare, are margini imprecise şi nu are aspect policiclic (ganglionar) sau vascular. Asimetria hilară este mai bine identificată de partea dreaptă, dar este mai sugestivă când mărirea hilului se găseşte de partea stângă. Trebuie disociată opacitatea tumorală de adenopatia satelită interbronşică sau laterotraheală, câteodată masivă, pseudolimfomatoasă.

3. *O leziune infiltrativă în plin parenchim pulmonar* sau mai rar segmentară poate fi expresia unui NB cu debut în bronşiile mici. Imaginea radiologică este persistentă, frecvent neomogenă, are contur neregulat, estompat, cu numeroase prelungiri în parenchimul din jur şi este adesea localizată anterior. Coexistenţa leziunii infiltrative cu un hil mărit de aceeaşi parte, face imaginea pulmonară extrem de suspectă de neoplazie.

4. *O imagine cavitară*, cu pereţi groşi, neregulaţi, situată în câmpurile pulmonare inferioare, poate fi prezentă în carcinomul epidermoid. Pereţii cavităţii sunt groşi, imprecişi în exterior, iar bronşia de drenaj este parţial sau total obstruată pe bronhograma gazoasă; adesea se asociază cu o asimetrie hilară homolaterală.

Leziunea cavitară poate fi expresia unei necroze tumorale propriu-zise, sau a unui abces, constituit distal de obstrucţia bronşică.

5. *Nodul solitar*, leziune rotundă sau ovalară, cu diametru de 3-4 cm, cu margini imprecise sau moderat precizate, înconjurat de plămân normal şi fără calcificări semnificative, poate fi expresia unui NB periferic asimptomatic. Leziunea odată descoperită radiologic impune o investigaţie complexă, până la toracotomie exploratorie, întrucât probabilitatea de a fi o leziune malignă creşte apreciabil după 40 de ani (vezi „Forme speciale de NB").

6. *Atelectazia* localizată la un lob sau plămân este adesea expresia unei obstrucţii bronşice neoplazice; ea poate fi precedată de un emfizem localizat lobar, produs de obstrucţia parţială. Adesea, în interiorul opacităţii de atelectazie se descoperă o opacitate mai densă, imprecisă (tumora pulmonară propriu-zisă) sau atelectazia se prelungeşte până la o regiune hilomediastinală mărită şi opacă. În raport cu gradul atelectaziei sunt prezente: îngustarea spaţiilor intercostale, tracţiunea traheei, ascensiunea unui hemidiafragm sau tracţiunea mediastinului de partea atelectaziei.

7. *Alte aspecte radiologice izolate sau asociate* pot fi de asemenea prezente în NB:

– imagine de pleurezie, voluminoasă sau medie, cu sau fără evidenţa unei opacităţi parenchimatoase sau mediastinale;

– opacifierea omogenă a unui vârf pulmonar, însoţită sau nu de eroziune costală sau a unui corp vertebral (sindrom Pancoast-Tobias);

– opacitate mediastinală voluminoasă, cu margini imprecise (neoplasm mediastinopulmonar, cu celule mici);

– mărirea umbrei cardiace, prin revărsat pericardic, însoţită de un hil asimetric sau de mărirea mediastinului;

– modificări radiologice ale esofagului (compresie, infiltraţie, fistulă esobronşică), diafragmului (ascensiune unilaterală cu mişcare paradoxală, prin invazia nervului funic), eroziuni costale asociate unei alte modificări radiologice pleuropulmonare etc.

Examenul radiologic standard trebuie completat de explorare **tomografică convenţională** sau mai bine de **tomografie computerizată (TC)**. TC este extrem de folositoare în evidenţierea extensiei tumorii la pleură sau la structurile mediastinale, precum şi în precizarea caracterelor leziunilor nodulare, unice sau multiple. În special, TC previne o toracotomie nenecesară în caz de extensie a tumorii la pleură sau la ganglionii mediastinali, aspecte de obicei insuficient precizate de radiografia standard sau tomografia convenţională. Astfel, adenopatiile mediastinale neoplazice sunt evidenţiate în numai 64% din cazuri prin examen radiologic standard, în 80% prin tomografie convenţională şi în aproape 95% prin TC. Metoda este superioară mediastinoscopiei pentru precizarea extensiei mediastinale. Uneori TC este folosită pentru efectuarea biopsiei pulmonare percutane transtoracice într-un nodul pulmonar sau într-o masă mediastinală. TC toracică este de regulă extinsă pentru a include ficatul, suprarenalele, rinichiul, ganglionii abdominali (identificarea eventualelor metastaze) şi stadializa boala.

Bronhoscopia şi bronhofibroscopia sunt metode de elecţie pentru diagnosticul NBP, în special pentru formele cu localizare centrală. Ele sunt folosite obligator pentru obţinerea de material morfologic, pentru stadializarea tumorii şi, în parte, pentru delecţia precoce a NBP.

Bronhoscopia permite vizualizarea directă a pintenului traheal, bronşiilor principale, lobare şi segmentare şi astfel obţinerea de informaţii privind: sediul leziunii bronşice, caracterul său obstructiv, infiltrativ şi/sau sângerând, extensia sa proximală (indispensabilă pentru stadializare), existenţa unei compresii bronşice asociate (prin adenopatii hilare sau mediastinale). Elementele bronho-

scopice întâlnite pot fi împărţite în *semne directe* (leziunile obstructive şi infiltrative) şi *semne indirecte*. Carcinomul epidermoid şi cel cu celule mici sunt localizate central în aproape 70% din cazuri şi dau la examenul bronhoscopic, cel mai adesea, semne directe pe când adenocarcinomul şi carcinomul cu celule mari au localizare mai frecventă periferică şi dau, mai ales, semne indirecte. Examenul bronhoscopic trebuie să precizeze obligator, pentru localizarea centrală, extensia proximală a leziunii: o tumoră extinsă la mai puţin de 2 cm de carină (T3) face intervenţia chirurgicală imposibilă fără reconstrucţie traheobronşică; o tumoră cu invazia carinei (T4) reprezintă o contraindicaţie absolută chirurgicală.

Bronhoscopia permite de asemenea, recoltarea de material pentru studiu morfologic, prin tehnici de recoltare variată: biopsie bronşică, aspirat bronşic, brosaj (periaj) bronşic, lavaj bronhoalveolar (LBA) şi puncţie biopsie transbronşică. Combinarea fibrobronhoscopiei cu tehnici corespunzătoare de recoltare de material morfologic ridică procentul confirmărilor diagnostice la peste 90% din cazurile de tumori centrale şi la 60-80% pentru tumorile periferice cu diametru de peste 2 cm.

Bronhofibroscopia este o metodă diagnostică uşor de efectuat sub anestezie locală, dar poate fi contraindicată de starea de debilitate generală a bolnavului, hipoxemie, aritmii necontrolate de medicaţie, HTA refractară la tratament, insuficienţă cardiacă.

Examenul citologic al sputei, pentru descoperirea celulelor maligne, a devenit o metodă excelentă în diagnosticul NB. Ea se bazează pe capacitatea de exfoliere celulară de la nivelul tumorii bronşice, şi pe identificarea celulelor maligne în spută, după fixarea şi colorarea preparatului. Testul este diagnostic în 70-80% din cazuri şi sensibilitatea sa poate fi crescută chiar la 90%, în condiţii tehnice şi de experienţă profesională deosebite, dar la aproximativ 10% din cazuri metoda poate da rezultate fals negative. Faţă de bronhoscopie, diagnosticul citologic are numeroase avantaje: metoda nu este agresivă; se poate efectua la bolnavii la care bronhoscopia este contraindicată; poate da rezultate pozitive, în situaţiile în care bronhoscopia este negativă (în special tumori periferice); explorarea poate fi repetată şi frotiurile examinate de mai mulţi specialişti competenţi.

Tehnica examenului citologic trebuie să fie foarte corectă: să se facă recoltarea de spută şi nu de salivă; recoltarea de spută se poate realiza mai uşor după aerosoli salini sau în următoarele 24-36 ore după bronhoscopie; numărul specimenelor de spută examinate trebuie să fie de minim 5; interpretarea rezultatelor drept pozitive să se facă cu rigoare, bazată pe modificările morfologice nucleare: creşterea raportului nucleo/citoplasmatic, hipercromatism nuclear, nucleoli mari, mutipli.

Există numeroase limite ale examenului citologic al sputei pentru diagnosticul NB, dintre care unele pot fi depăşite:

– capacitatea de descuamare celulară a tumorii este un fenomen variabil;

– tumorile periferice, fie că descuamează mai greu, fie că celulele maligne ajung inconstant în spută, determină ca citologia să fie pozitivă numai

la aproximativ 50% din cazuri, faţă de tumorile centrale (pozitivitate de aproximativ 90%);

– pentru a obţine o citologie pozitivă, este indispensabil ca lumenul bronşic, proximal de tumoră, să fie fără obstrucţie totală;

– alte boli bronhopulmonare pot induce modificări celulare, care la examenul citologic al sputei se aseamănă cu modificările maligne (metaplazie celulară în bronşită cronică la fumători, modificări celulare în infarctul pulmonar, pneumonia lipoidă etc.).

Cu toate aceste limite, examenul citologic al sputei oferă o posibilitate simplă şi fiabilă pentru diagnosticul NB; compararea cu diagnosticul histologic (biopsie, tumoră rezecată sau material necropsic) arată o concordanţă de aproximativ 90% pentru cancerul cu celule scuamoase şi cu puţin mai mică pentru cancerul cu celule mici.

Examenul citologic al sputei reprezintă numai una din *variantele de diagnostic morfologic al NB.* În afara biopsiei leziunilor bronşice suspecte, se pot folosi şi alte tehnici de recoltare de material care să fie supus unui examen morfologic: aspiratul bronşic, brosajul bronşic şi lavajul bronhoalveolar.

Aspiratul bronşic realizat cu ocazia examenului bronhoscopic obţine secreţia bronşică dintr-o regiune ţintită, care conţine celule exfoliate; examenul histologic al preparatelor poate oferi o metodă excelentă de identificare a celulelor maligne. Rezultatele fals pozitive şi negative sunt posibile, la fel ca în cazul examenului citologic al sputei.

Brosajul bronşic este o metodă superioară de recoltare de celule bronşice, care se exfoliază prin brosaj bronhoscopic. Combinată cu biopsia bronşică, metoda realizează un procent al confirmărilor citohistologice de peste 90%.

LBA este folosit pentru diagnosticul histologic al localizărilor periferice al NBP, în special când examenul bronhoscopic este negativ. Examenul citologic al LBA şi în ultimul timp şi cercetarea markerilor tumorali în LBA oferă noi posibilităţi diagnostice, mai ales în adenocarinomului bronşic.

Alte metode. În raport cu datele clinice, radiologice sau bronhoscopice, pentru diagnosticul şi stadializarea NBP se pot întrebuinţa şi alte metode de explorare. *Biopsia prin aspiraţie percutană transtoracică* se foloseşte pentru diagnosticul citologic al tumorilor periferice, cu un diametru de minim 2 cm şi care nu sunt mai profunde de 10-12 cm. Tumora este mai bine precizată prin TC şi puncţia se efectuează optim sub control tomografic. Metoda este utilă în special pentru diagnosticul etiologic al nodulului pulmonar solitar; ea realizează o rată mare de diagnostic pozitiv (80-90% din cazuri).

Rezultatele fals pozitive ale biopsiei prin aspiraţie percutană transtoracică sunt de 0,1%-0,5% şi sunt produse, în majoritatea cazurilor, de prezenţa unor procese inflamatorii sau fibrotice. Complicaţiile metodei sunt acceptabile, având în vedere informaţiile furnizate: pneumotorax (25%-35%) şi hemoptizii uşoare (1%-10%).

Puncţia biopsie transbronşică este folosită pentru diagnosticul histologic al tumorilor compresive (după identificarea precisă prin CT), prin decelarea

leziunilor neoplazice dezvoltate în submucoasă (carcinom infiltrativ) şi cel mai important, pentru stabilirea extensiei neoplaziei în ganglionii hilari şi mediastinali (stadializarea carcinomului bronşic). Sensibilitatea puncţiei biopsie transbronşice în stadializarea extensiei mediastinale este de 50% şi specificitatea de 95%.

Mediastinoscopia este o procedură de explorare invazivă folosită pentru stadializarea mediastinală şi identificarea pacienţilor cu boala nerezecabilă. Ea este indicată la pacienţii cu imagine mediastinală anormală la examenul CT.

Mediastinoscopia anterioară permite vizualizarea directă şi puncţionarea ganglionilor paratraheali, traheobronşici şi subcarinari anteriori, dar nu al adenopatiilor subaortice, subcarinale posterioare şi ale ferestrei aorto-pulmonare. În aceste ultime situaţii puncţia biopsie transbronşică se dovedeşte o metodă superioară. Mediastinoscopia, corect efectuată, exclude de la toracotomie 30-40% din pacienţii iniţial consideraţi a avea tumoră bronhopulmonară rezecabilă.

Biopsiile din ganglionii periferici suspecţi sau din nodulii cutanaţi pot aduce probe decisive asupra extensiei NB şi tipului său histologic. *Puncţia sau biopsia medulară* pot fi utile pentru diagnosticul NB cu celule mici; la nivel medular s-ar găsi celule neoplazice la 10-15% din cazuri, atestând diseminarea hematogenă rapidă a acestui tip histologic. Puncţia medulară este obligatorie în NB cu celule mici, mai ales dacă tumora se însoţeşte de un sindrom hematologic (anemie semnificativă sau frotiu leucoeritroblastic).

De asemenea, pot fi efectuate alte explorări paraclinice, pentru urmărirea sau evaluarea unor anomalii găsite la examenele anterioare:

– *radiografii osoase*, în ariile dureroase, sau mai bine *scintigrafie osoasă*, în caz de dureri osoase, fosfatază alcalină crescută sau hipercalcemie;

– *scintigramă hepatică* sau *TC hepatică*, dacă există hepatomegalie, icter, fosfatază alcalină crescută sau teste funcţionale hepatice modificate;

– *TC cerebrală* la toţi bolnavii cu NB cu celule mici (evaluare preoperatorie) sau la alţi bolnavi cu simptome şi semne sugestive de metastaze cerebrale;

– *evaluare endocrină*, dacă există anomalii electrolitice, sugerând un sindrom paraneoplazic;

– *evaluare cardiacă* (ECG, eventual Eco), *respiratorie* (gaze sanguine, explorare spirografică) şi *generală*, pentru aprecierea operabilităţii.

În ultimii ani *studiul markerilor tumorali* în NBP este în plină expansiune. Au fost identificaţi mai mulţi markeri tumorali dintre care CEA (antigenul carcinoembrionar), NSE (*neurone specific enolase*), SCC (*squamous cell carcinoma antigen*) şi Cyfro 21-1 sunt folosiţi în cercetare.

Studiul markerilor tumorali în NBP serveşte la precizarea tipului histologic al tumorii, la monitorizarea răspunsului la tratament şi la detectarea recurenţelor şi metastazelor.

Nivelul CEA, în plasmă sau în LBA poate fi util ca parametru orientativ în NBP, în special la nefumători. Cyfra 21-1 este un fragment solubil al citokeratinei 19, care este detectat prin anticorpi monoclonali.

Cyfra 21-1 este un marker de primă alegere pentru diagnosticul carcinomului epidermoid, înaintea antigenului specific acestui tip de carcinom. Pentru carcinomul cu celule mici, markerii mai specifici sunt Cyfra 21-1 şi NSE, iar pentru adenocarcinom Cyfra 21-1 şi CEA. Sensitivitatea markerilor în NBP este mică în stadiul precoce al tumorii, ceea ce le limitează valoarea diagnostică.

Dacă sunt utilizate metode de explorare precise şi fiabile puţine cazuri rămân fără un diagnostic precizat: *toracotomia exploratorie* rămâne, în puţine cazuri, singura modalitate diagnostică, în special în cazul nodulului pulmonar solitar.

STADIALIZARE

Odată ce diagnosticul de carcinom bronşic a fost precizat, este necesară evaluarea extensiei bolii, extrem de importantă pentru determinarea prognosticului şi selecţia terapiei optime. De peste 2 decade se foloseşte un sistem de stadializare a NBP bazat pe datele TNM (tumoră-ganglioni-metastaze). Statusul T (T1-4) descrie sediul, localizarea şi extensia tumorii primare; Statusul N (N0-2) precizează afectarea neoplazică a ganglionilor; statusul M (M0-1) reprezintă metastazele la distanţă (tabelul VII). În 1988 a fost stabilită o clasificare stadială a NBP pe baza experienţei internaţionale, cu implicaţii prognostice şi terapeutice; această clasificare a fost revizuită în 1997 şi a ceasta este folosită în prezent de serviciile oncologice. În tabelul VIII sunt prezentate cele două clasificări şi care se referă, în special la non-SCC (*non small cell lung carcinom).*

TABELUL VII

Definirea stadiilor carcinomului bronşic

T_0	Fără evidenţa unei tumori primare
T_x	Tumora dovedită prin prezenţa de celule maligne în spută, dar nevizualizată radiologic sau bronhoscopic (tumoră ocultă)
Tis	Tumoră in situ
T_1	Tumoră de 3 cm sau mai mică, înconjurată de plămân sau de pleură viscerală şi fără evidenţa invaziei, proximal de o bronşie lobară, la bronhoscopie
T_2	Tumoră mai mare de 3 cm
	sau
	Tumoră de orice mărime care, fie invadează pleura viscerală, fie are asociată atelectazie sau pneumonită obstructivă extinzându-se la regiunea hilară, dar nu interesează întreg plămânul
	La bronhoscopie, extensia proximală a tumorii poate fi la o bronşie lobară sau la mai mult de 2 cm, distal de carină
T_3	Tumoră de orice mărime cu extensie directă la peretele toracic, diafragm, pleură mediastinală sau pericardul parietal sau atelectazia unui întreg plămân
	sau
	Tumoră în bronşia principală, la mai puţin de 2 cm de carină, fără afectarea acesteia
T_4	Tumoră de orice mărime care invadează una din următoarele structuri: mediastin, inima, marile vase, trahee, esofag, corpi vertebrali, carina sau pleurezie malignă

TABELUL VII *(continuare)*

N_0	Nici o metastază demonstrabilă în ganglionii regionali
N_1	Metastaze în ganglionii peribronhici sau hilari ipsolaterali
N_2	Metastaze în ganglionii mediastinali ipsolaterali şi ganglionii subcarină.
N_3	Metastaze în ganglionii mediastinali controlaterali, hilari controlaterali, ipso- sau controlaterali scalenici sau supraclaviculari.
M_0	Fără metastaze la distanţă cunoscute
M_1	Metastaze la distanţă prezente.

TABELUL VIII

Clasificarea internaţională stadială a carcinomului bronşic

Clasificarea 1988		*Clasificarea 1997*	
Stadiul I	$T_1N_0N_0$ $T_2N_0N_0$	Stadiul I A Stadiul I B	$T_1N_0N_0$ $T_2N_0N_0$
Stadiul II	$T_1N_1M_0$ $T_2N_1M_0$	Stadiul II A Stadiul II B	$T_1N_0M_0$ $T_2N_1M_0$ $T_3N_0M_0$
Stadiul III A	$T_3N_0M_0$ $T_3N_1M_0$ T_1-$3N_2M_0$	Stadiul III A	T_1-$3N_2M_0$ T_3N1M_0
Stadiul III B	orice TN_3M_0 T_4 orice NM_0	Stadiul III B	orice TN_3M_0 T_4 orice NM_0
Stadiul IV	orice T, orice NM_1	Stadiul IV	orice T, orice NM_1

Câteva din diferenţele de stadializare trebuie precizate.

Astfel stadiul I a fost subdivizat în I A şi I B în funcţie de categoriile T_1 şi T_2; stadiul II a fost de asemenea subdivizat în II A şi II B în funcţie de T_1 şi T_2, dar în II B a fost introdus $T_3N_0N_0$ (anterior în III A), care are un prognostic similar cu stadiul II (supravieţuire la 5 ani 22-30% după rezecţia completă). Stadiile III B şi IV au rămas neschimbate. Alte schimbări se referă la clasificarea nodulilor tumorali multipli: nodulii pulmonari sateliţi, în acelaşi lob cu leziunea primară sunt clasificaţi ca T_4 şi nu M_1 ca anterior, pe când nodulii intrapulmonari în alt lob decât leziunea primară sunt clasificaţi M_1 (stadiul IV).

Unele probleme de stadializare sunt ridicate de prezenţa revărsatului pleural, însoţind un NBP. Deşi în majoritatea cazurilor examenul citologic găseşte celule maligne (T_4), în cazurile în care examenele repetate sunt negative, atunci pacientul nu trebuie clasificat ca T_4.

Pentru carcinomul cu celule mici (SCC) se foloseşte un sistem simplificat de stadializare, compus din două grupe (clase):

– stadiu de „boală limitată": boală limitată la un hemitorace şi la ganglionii regionali (hilari controlaterali, mediastinali, supraclaviculari (ipsi şi controlaterali). Boala limitată corespunde la stadiile I-III B;

– stadiu de „boală extinsă“: metastaze în plămânul controlateral şi la distanţă. Aprox. 70% din pacienţii cu SCC sunt descoperiţi cu „boală extinsă“.

FORME SPECIALE

Carcinomul bronşic apical realizează sindromul Pancoast-Tobias şi este particular prin localizarea sa, manifestările clinice şi radiologice atipice, precum şi prin problemele terapeutice pe care le ridică.

Durerea toracică superioară sau plexalgia brahială este de obicei elementul dominant. Durerea este surdă, persistentă, are sediu predominant în umăr sau braţ şi tinde să se extindă la întreg membrul superior, torace superior sau regiunea scapulară. Ea se asociază cu sindrom Claude Bernard-Horner (mioză, ptoza pleoapei superioare, enoftalmie), datorită invaziei prin tumoră a simpaticului cervical inferior. Rareori poate apărea compresie medulară, prin invazia canalului spinal. În regiunea supraclaviculară sau axilară se pot găsi adenopatii metastatice.

Radiologic tumora apare ca o opacifiere omogenă a vârfului plămânului, eventual cu liză costală sau vertebrală vizibile mai bine la CT.

Tumora vârfului pulmonar are indicaţii de iradiere şi apoi de rezecţie chirurgicală.

Nodulul pulmonar solitar (NPS) este o leziune intrapulmonară sferică sau ovalară, cu diametru variabil (3-4 cm), relativ bine circumscrisă şi înconjurată de plămân aerat. Leziunea nu se însoţeşte de pneumonii asociate, leziuni satelite perinodulare sau adenopatie hilară sau mediastinală. De regulă NPS este o descoperire radiologică la o persoană asimptomatică. Importanţa recunoaşterii sale radiologice ţine de faptul că NPS este frecvent malign (în special după 40 ani) şi că rezecţia pulmonară efectuată după o evaluare diagnostică corectă permite o supravieţuire de peste 5 ani, la 30-50% din NPS malign.

Etiologia NPS este foarte variată. Din ansamblul leziunilor, nodulul malign primar şi nodulul metastatic solitar realizează aproximativ 40% din cazuri, restul de 60% fiind granuloame inflamatorii sau alte leziuni nemaligne. Riscul de malignitate este dependent de vârstă: sub 35 ani, numai 2% din NPS sunt maligni, după 45 ani proporţia creşte la aproximativ 50%, pentru a ajunge la peste 60 ani la mai mult de 80%. Principalele tipuri etiologice de NPS se găsesc sintetizate în tabelul IX.

NPS poate fi astfel un carcinom bronşic periferic asimptomatic. Diferenţierea sa de alte tipuri etiologice este în primul rând radiologică. Aspectul radiologic poate fi modificat prin prezenţa calcificărilor în nodul, care pot fi difuze, centrale sau lamelare. Prezenţa acestora, foarte adesea, exclude malignitatea.

Evaluarea prin TC detectează mai bine prezenţa şi caracterul calcificărilor, existenţa de micronoduli perilezionali şi afectarea mediastinală. Examenul bronhoscopic este de obicei negativ, iar examenul citologic al sputei

TABELUL IX

Etiologia NPS

Nodul malign	aprox. 40%
carcinom bronşic	
adenom bronşic	
leziune metastatică unică	
Nodul benign	aprox. 60%
Granuloame infecţioase (tuberculom, histoplasmoză, coccidioidomicoză etc.)	
Granuloame neinfecţioase (granulom reumatoid, granulomatoză Wegener etc.)	
Tumori benigne (hamartom etc.)	
Diverse (infarct pulmonar, fistulă arterio-venoasă, leziuni de amiloid, pneumonie lipoidă, chist bronhogenic etc.)	

poate fi pozitiv numai la aproximativ 50% din cazurile de NPS malign. Un rezultat negativ al sputei nu exclude astfel neoplazia. Precizarea etiologiei unui NPS impune adesea biopsie pulmonară percutană transtoracică – care poate da un diagnostic definitiv la 80% din cazuri, explorări biologice variate (pentru histoplasmoză, tuberculoză, poliartrită reumatoidă etc.), iar uneori toracotomie exploratorie.

De regulă, orice NPS de etiologie neprecizată trebuie rezecat, cu excepţia situaţiilor în care se dovedeşte a fi un nodul benign. Criteriile de benignitate sunt: vârsta bolnavului (sub 35 ani posibilitatea de malignitate 1-5%), existenţa calcificărilor masive sau lamelare în nodul şi stabilitatea leziunii (nu a crescut în ultimii 2 ani). Cum NPS se întâlneşte mai frecvent la persoane peste 40 ani, de obicei fumători, iar existenţa unui NB primitiv sau a unei metastaze unice nu pot fi excluse, toracotomia urmată eventual de rezecţie pulmonară reprezintă atitudinea cea mai potrivită.

Carcinomul bronhoalveolar (numit şi carcinomul alveolar) este o formă anatomoclinică specială de tumoră bronhopulmonară, un tip de adenocarcinom, care ia naştere din celulele alveolare de tip II (celule Clara) şi se extinde repede în plămân pe cale aerogenă şi limfatică. Tumora iniţială poate fi uninodulară (focală), dar mai frecvent este difuză-multinodulară, în aceeaşi regiune pulmonară. Alveolele şi bronşiolele terminale sunt umplute de formaţii papilifere, conţinând celule cuboidale sau columnare şi care produc cantităţi mari de mucus. Producerea excesivă de mucus sugerează originea bronşiolară a tumorii, dar foarte probabil şi celulele alveolare se pot diferenţia şi deveni capabile de secreţie mucoasă.

Etiologia acestui tip de tumoră este necunoscută dar asocierea sa cu fumatul este mai rară decât în alte forme de carcinom bronşic. Un carcinom bronhioloalveolar similar histologic se întâlneşte la unele animale (oi în Africa de Sud) şi boala este probabil de etiologie virală.

Tabloul clinic are câteva particularităţi. Tusea este frecventă şi unii bolnavi elimină cantităţi importante de spută mucoidă (500-800 ml/zi), nejusti-

ficată de istoricul pulmonar al bolnavului. Adesea bolnavii au dispnee progresivă şi severă, semn al unei leziuni difuze. Hipoxemia este frecventă, cu restricţie ventilatorie şi deteriorare rapidă a capacităţii de difuziune. Examenul fizic evidenţiază un sindrom de condensare, mimând pneumonia: matitate, raluri subcrepitante şi crepitante multiple, suflu bronşic. Aspectul radiologic este necaracteristic, cu o opacitate relativ omogenă, segmentară sau lobară, adesea considerată de cauză tuberculoasă, bacteriană sau prin pneumonie peribronşiectatică.

Diagnosticul carcinomului bronhioloalveolar se face pe baza volumului sputei mucoase – nejustificate cantitativ, pe sindromul de condensare fără caractere pneumonice sau atelectatice şi pe examenul citologic al sputei, cel mai frecvent pozitiv. Examenul bronhoscopic, pentru recoltarea de material pentru studiu citologic sau mai bine biopsia pulmonară transcutană cu ac fin, precizează diagnosticul la 75-80% din pacienţi.

Prognosticul carcinomului bronhioloalveolar este similar cu cel al adenocarcinomului. Forma multinodulară, pneumonică, evoluează rapid, cu posibilă metastazare bronhogenă controlaterală şi insuficienţă respiratorie.

Tratamentul de elecţie al carcinomuluii bronhoalveolar este lobectomia pentru boala localizată. Supravieţuirea la 5 ani este de aprox. 60% după rezecţia chirurgicală. Tumora nu răspunde la iradiere sau chimioterapie.

DIAGNOSTIC DIFERENŢIAL

Neoplasmul bronşic, prin variatele sale aspecte anatomoradiologice, poate fi confundat cu majoritatea bolilor pulmonare care determină modificări segmentare, infiltrative, rotunde, cavitare, pleurale sau mediastinale. Astfel, problemele diagnosticului diferenţial ale NS sunt strâns legate de forma sa anatomoradiologică şi se ridică, în special, înainte de efectuarea bronhoscopiei sau excluderea bacteriologică a tuberculozei. Principalele afecţiuni pulmonare care trebuie evocate în diagnosticul diferenţial al NB sunt sintetizate în tabelul X.

Majoritatea problemelor pe care le ridică diagnosticul diferenţial al NB pot fi rezolvate dacă: 1) datele de istoric şi de examen clinic sunt corect cunoscute şi evaluate; 2) examenul radiologic este corect, şi imaginile radiologice actuale sunt comparate cu filme radiologice toracice anterioare; 3) examenul bronhoscopic şi/sau examenul citologic dau rezultate ferme; 4) examenul bacteriologic pentru BK, eventual culturile, exclud tuberculoza, în unele situaţii clinice incerte. Pe baza acestor date, se poate formula, în majoritatea situaţiilor, un diagnostic corect, astfel încât alte metode de investigaţie (TC, puncţie percutană transtoracică în tumoră, mediastinoscopie etc.) au o indicaţie limitată. Pentru puţinele cazuri neelucidate, după investigaţii complexe, dacă persoana este peste 40 ani şi fumătoare, se poate lua decizia de toracotomie exploratorie, intervenţie diagnostică de excepţie.

TABELUL X

Diagnosticul diferențial al NB

Cancerul periferic rotund	
	Metastază unică pulmonară
	Tuberculom
	Granuloame infecțioase (histoplasmoză, coccidioidomicoză, aspergilom)
	Granuloame neinfecțioase
	Hamartom
	Leziuni diverse (chist hidatic, pneumonie lipoidă, chist bronhogenic, infarct pulmonar rotund etc.)
Cancerul centrohilar	
	Tuberculoza primară a adultului
	Boala Hodgkin
	Limfom non-Hodgkin
	Tumori mediastinale
	Sarcoidoză
	Adenopatii silicotice
Cancer cu opacitate segmentară lobară	
	Pneumopatie acută (diverse etiologii)
	Tuberculoză
	Pneumonii cronice
	Infarct pulmonar
	Atelectazii de diverse cauze
Cancer cavitar	
	Abces pulmonar
	Tuberculoză cavitară
	Chist hidatic pulmonar
Cancer bronșic cu pleurezie importantă	
	Toate tipurile etiologice de pleurezii serofibrinoase, hemoragice sau chiloase

PREVENIRE

NBP este o boală care în majoritatea cazurilor (aproape 90%) poate fi prevenită prin suprimarea obiceiului de a fuma. Boala la nefumători reprezintă mai puțin de 10% din cazuri. Reducerea factorilor poluanți, profesionali și atmosferici, este de asemenea importantă, dar aceștia au un rol minor, față de rolul major al fumatului în carcinogeneză.

Experiența medicilor din Marea Britanie în perioada 1970 a fost decisivă pentru afirmarea rolului foarte important jucat de suprimarea tutunului în reducerea cu peste 70% a mortalității prin NBP într-o perioadă de 10 ani.

Până în prezent nu există o metodă terapeutică eficace pentru reducerea sau abandonarea obiceiului de a fuma, în afara voinței fumătorului, astfel încât efortul trebuie îndreptat spre măsuri educative. Reducerea fumatului implică un ansamblu de măsuri, pe care trebuie să le folosească comunitatea și corpul medical: informarea corectă a publicului, educația în școli și în familie, măsuri educative specifice în mass-media, exemplul profesiunii medicale etc. În afara măsurilor educative, ample și continue, în special pentru

copii şi tineret, dar şi pentru adulţi, apar necesare un ansamblu de reglementări, care să reducă fumatul în şcoli, spitale, unităţi militare, instituţii etc.

În multe ţări (SUA, Anglia, Olanda, Danemarca etc.) sunt formulate şi aplicate programe ample de prevenire a NBP, prin reducerea şi suprimarea fumatului. În conţinutul acestor programe se regăsesc atât măsurile de informare a publicului asupra relaţiei fumat-cancer, măsurile educaţionale la grupe de populaţie cu risc, cât şi reglementările guvernamentale sau prin autorităţile locale, care să protejeze pe nefumători de efectele nefavorabile ale fumatului pasiv.

TRATAMENT

Tratamentul NBP este descurajant, cu toate progresele ultimelor decenii în depistarea, diagnosticul şi stadializarea tumorii. Eforturile făcute în ameliorarea tratamentelor chirurgical, radioterapic şi chimioterapic, se reflectă într-o creştere în ultimii 30 de ani cu numai 5% a supravieţuirii la 5 ani (13% în 1996 versus 8% în 1966, date din SUA).

Una din direcţiile de ameliorare a rezultatelor terapeutice, folosind tehnici noi de tratament (laser), ar putea fi reprezentată de *depistarea precoce a tumorii*. Folosirea ca *metode screening de depistare*, a examenului radiologic pulmonar (o dată pe an) şi a sputei (de 3-4 ori pe an), la populaţia cu risc, a demonstrat superioritatea examinărilor radiologice periodice. Într-un stadiu amplu de urmărire (peste 10 000 bărbaţi), examenul radiologic toracic a detectat mai frecvent decât examenul de spută cancerul bronhopulmonar; mai mult, peste 40% din cazurile descoperite erau în stadiul I de boală şi supravieţuire la 5 ani, a fost de 35% pentru toate cazurile depistate. Alte studii ulterioare, efectuate în SUA şi Cehoslovacia au confirmat datele iniţiale şi au demonstrat că *screening*-ul periodic radiologic toracic, la persoanele asimptomatice cu risc înalt pentru cancer pulmonar, se asociază cu avantaje statistic semnificative, în depistarea de stadii precoce (T_1) şi în supravieţuirea pe termen lung (dublarea sau triplarea proporţiei de supravieţuire la 5 ani). Populaţia cu risc înalt pentru NBP o reprezintă fumătorii (peste 20 ţigări/zi) peste vârsta de 40 ani, în special bărbaţi.

În tratamentul NBP se folosesc multiple metode terapeutice, singure sau în asociaţie: *chirurgia radicală, terapia prin radiaţii, chimioterapia, terapia suportivă şi simptomatică*. Rezecţia radicală chirurgicală este singura metodă care poate realiza vindecări pe termen lung (pentru o proporţie semnificativă de pacienţi), celelalte constituind alternative „de necesitate" sau măsuri complementare după chirurgia radicală. În ultimul timp noile protocoale de chimioterapie verificate prin studii controlate furnizează speranţe pentru rezultate mai bune, chiar pentru formele histologice agresive.

Alegerea metodei de tratament, ca şi timpul de supravieţuire al bolnavului cu NBP, depind de: 1) stadializarea corectă a tumorii; 2) tipul histologic; 3) condiţia clinică şi biologică a gazdei (bolnavului). Stadializarea re-

prezintă un element esenţial al deciziei terapeutice; de regulă se definesc stadiile clasice ale tumorii, după explorări complexe. Unii autori folosesc trei categorii terapeutice: *tumoră localizată* (stadiile I şi II); *tumoră avansată locoregional* (stadiile III A şi III B) şi *tumora metastazată* (stadiul IV). NBP localizat este de regulă operabil, tumora avansată locoregional este „marginal operabilă" în anumite condiţii sau inoperabilă, iar tumora metastazată este inoperabilă.

Tipul histologic al tumorii, obligator de definit preterapeutic, are importanţă esenţială în decizia terapeutică. Datorită comportamentului biologic diferit al celor două tipuri histologice de bază şi a rezultatelor terapeutice obţinute în studii controlate, în prezent tratamentul NBP se diferenţiază, aproape fundamental, în: 1) tratamentul neoplasmului bronhopulmonar non-SCC şi 2) tratamentul pentru SCC.

TRATAMENTUL NON-SCC

A. **Tratamentul chirurgical** este tratamentul de elecţie, pentru pacienţii cu boală locală (tumoră localizată) şi care îndeplinesc condiţii generale de operabilitate: stadiul I (T_1-T_2, N_0, M_0) şi stadiul II (T_1-T_2 N_1M_0). Unii bolnavi din stadiul III A (T_3N_0-1, M_0 sau chiar T_1-$T_3N_2M_0$) pot fi convertiţi la operabilitate („marginali operabili") eventual după chimioterapie neoadjuvantă (administrată înainte de intervenţie pentru eradicarea focarelor microscopice şi reducerea volumului tumorii). Chimioterapie preoperatorie, după scheme moderne, are o rată de răspuns asupra tumorii de aprox. 50% şi poate transforma o tumoră nerezecabilă într-una rezecabilă.

Există *mai multe tipuri de intervenţii chirurgicale* practicate: cea mai folosită pentru stadiile I-II este lobectomia, care realizează rezecţia tumorii şi a lobului pulmonar afectat, împreună cu ganglonii hilari homolaterali şi eventual mediastinali, după efectuarea de multiple examene histologice extemporanee. Se mai pot efectua, în raport cu gradul de extensie a tumorii evaluată şi intraoperator: segmentectomie (tumoră periferică mică şi rezervă pulmonară redusă) sau/şi rezecţii limitate costale, de pericard parietal. În stadiile I şi II peste 75% din pacienţi sunt operaţi cu lobectomie, aprox. 10% cu segmentectomie şi restul cu pneumonectomie. Procentul de bolnavi operabili tinde să crească, în măsura în care mijloacele de diagnostic se ameliorează, sunt utilizate extensiv şi se face o stadializare corectă. În urmă cu 10 ani numai aprox. 35% din NBP erau operabile; în prezent peste 45% sunt supuşi la toracotomie în unele ţări ca SUA. Toracotomia, decisă după explorare şi stadializare, nu înseamnă totdeauna şi rezecabilitate; numai aprox. 75% sunt tumori rezecabile, restul sunt nerezecabile, extensia tumorii fiind mai mare decât evaluarea preoperatorie.

Decizia de intervenţie chirurgicală ia în considerare nu numai stadiul tumorii, dar în egală măsură şi starea generală a bolnavului.

Contraindicaţiile intervenţiei chirurgicale şi semnele de nerezecabilitate ale tumorii sunt multiple şi pot fi identificate preoperator; rareori toracoto-

mia se limitează la simpla explorare, după descoperirea intraoperatorie a unei boli extinse. Contraindicaţiile chirurgicale sunt sintetizate în tabelul XI.

TABELUL XI

Contraindicaţii chirurgicale în NB

Semne de cancer nerezecabil

- Metastaze la distanţă, inclusiv în plămânul controlateral
- Revărsat pleural persistent, cu celule maligne + (sau -)
- Afectare mediastinală (extensie directă sau metastază limfatică)
  - obstrucţia venei cave superioare
  - paralizia corzilor vocale prin afectarea nervului recurent
  - compresie sau invazie esofagiană
  - paralizia hemidiafragmului
  - adenopatie mediastinală controlaterală (cu histologie +) sau supraclaviculară - laterocervicală
  - infiltrarea peretelui traheal sau prinderea unei bronşii principale la <2 cm de carină (după unii, leziune rezecabilă)
- Neoplasm cu celule mici (SCC), cu excepţia bolnavilor cu $T_1N_0M_0$ (posibil leziune chirurgicală)

Stare cardiacă

- Insuficienţă cardiacă necontrolată
- Aritmii necontrolate
- Infarct miocardic recent (3-6 luni)

Rezervă pulmonară mică

- Pa CO_2 >/=50 mmHg sau Pa O_2 </=50 mmHg
  sau
  CV <40% din valoarea anticipată
  sau
  FEV_1 </=1 l
- P_{AP} >/=35 mmHg în repaus

Unele *probleme privind operabilitatea* NBP sunt particulare.

1. *Vârsta* este un factor limitativ pentru rezecţia pulmonară şi de obicei după 70 de ani riscul chirurgical devine major, chiar dacă tumora este operabilă. Infecţia respiratorie, tromboembolismul pulmonar, insuficienţa respiratorie şi infarctul miocardic sunt cauze frecvente de deces postoperator la vârstnic.

2. *NBP cu celule mici* (SCC) este în general considerat un neoplasm fără indicaţie operatorie, având în vedere invazia vasculară rapidă şi metastazarea hematogenă. Totuşi un neoplasm bronşic $T_1N_0M_0$ cu celule mici poate fi rezecat, efectuându-se obligator chimioterapie complementară. De multe ori tipul histologic SCC al unei tumori limitate (localizate) este descoperit intraoperator, astfel încât rezecţia pulmonară nu poate fi evitată.

3. *Cancerul pulmonar apical* (Pancoast-Tobias) este considerat de unii autori ca un cancer chirurgical, dacă invazia peretelui toracic nu este prea extinsă. Uneori tumora este rezecabilă, împreună cu peretele toracic învecinat, după iradiere.

4. *Nodulul pulmonar solitar* este o leziune care trebuie rezolvată chirurgical, dacă este dovedit a fi un cancer periferic sau există o mare suspiciune de cancer (fumător, peste 45 ani, date de istoric neconcludente). Rezultatele postoperatorii sunt foarte bune, cu supravieţuire la 5 ani de aprox. 50%.

5. *Revărsatul pleural persistent*, care se reface repede după aspiraţie, este considerat, de regulă, ca expresie a extensiei pleurale a neoplaziei. Dacă citologia pentru celule maligne este pozitivă, contraindicaţia operatorie este evidentă. Dacă citologia este repetat negativă şi celelalte elemente de rezecabilitate ale tumorii sunt prezente, se poate încerca intervenţia chirurgicală, eventual completată cu pleurectomie.

Rezultatele în ansamblu ale tratamentului chirurgical sunt mediocre, dar în continuă îmbunătăţire, dar el oferă cea mai bună şansă de supravieţuire dintre toate tipurile de tratament. Există mari variaţii ale acestor rezultate, apreciate prin supravieţuirea la 5 ani; ele sunt dependente de tipul histologic al tumorii, extensia acesteia (stadializare) şi eventual de eficienţa tratamentului complementar (radioterapie, chimioterapie). În unele unităţi chirurgicale de vârf, supravieţuirea la 5 ani este pentru stadiul I de aprox. 50% şi pentru stadiul II de 30%; rezultatele sunt mai bune pentru carcinomul cu celule scuamoase decât pentru adenocarcinom (aprox. 37%, respectiv 27%).

Pentru NBP în stadiul III A ($T_3N_0M_0$, $T_3N_1M_0$, $T_{1-3}N_2N_0$) chirurgia radicală este încă posibilă (sub unele condiţii) – „marginal operabil", pe când în stadiul III B tumora este inoperabilă. Rezultatele chirurgicale sunt submediocre pentru stadiul III A, mai ales pentru N_2, şi în cazuri selectate supravieţuirea la 5 ani variază între 15% şi 30%. Pentru stadiul III A, care urmează a fi operaţi, chimioterapia neadjuvantă este recomandată de majoritatea oncologilor.

B. **Terapia cu radiaţii** (RT). Până la apariţia chimioterapiei anticanceroase, RT a constituit singura alternativă la chirurgie în tratamentul NBP. În prezent folosirea sa tinde să ocupe locul al 3-lea după chimioterapie.

Terapia cu radiaţii în NBP poate fi folosită ca singura metodă terapeutică cu *scop curativ* (relativ rar) sau cu *scop paleativ* pentru a reduce intensitatea tulburărilor (în formele diseminate). Ea este indicată adesea, în cadrul unei *terapii combinate* (adjuvante) cu chirurgia sau/şi chimioterapia. Iradierea curativă necesită doze mari 5-60 Gy (5 000-6 000 rad.), într-o perioadă relativ lungă (4-6 săptămâni) şi pe arii extinse (regiunea tumorii, ganglionii regionali, hil şi mediastin). Iradierea paleativă are indicaţii limitate şi în cazuri speciale.

Ca şi pentru tratamentul chirurgical sau chimioterapie, stadializarea tumorii reprezintă un element esenţial al indicaţiei de RT şi al rezultatelor pe termen lung.

RT curativă reprezintă alternativa primară la chirurgie la pacienţii cu tumoră rezecabilă (stadiul I şi II) şi care refuză intervenţia chirurgicală sau sunt prea vârstnici sau au o comorbiditate medicală semnificativă. Dozele folosite sunt minim 50 Gy, în 20 fracţiuni, timp de 4-6 săptămâni, şi sunt dependente de extensia bolii şi de volumul care necesită iradierea. Rezultatele

comunicate sunt mediocre: supravieţuirea la 5 ani a fost de 25%-29% pentru stadiul I şi de aprox. 15% pentru stadiul II. Mărimea tumorii (sub 5 cm sau peste 5 cm) a fost cel mai important factor predictor al recidivei locoregionale şi al supravieţuirii.

Pentru NBP în stadiul III (tumora avansată locoregional) iradierea a fost considerată tradiţional ca terapie „standard". Rezultatele privind numai iradierea, cu scop curativ, în stadiile III A şi III B sunt submediocre: media de supravieţuire este sub 1 an şi supravieţuirea la 5 ani este între 5% şi 8%.

Radioterapia preoperatorie, cu 4-6 săptămâni înainte de chirurgie, este o metodă terapeutică în prezent controversată şi puţin aplicată. Avantajele teoretice, pentru stadiile III A şi III B, ar fi constituite de conversia tumorii la operabilitate, de sterilizarea micrometastazelor ganglionare şi implicit de un risc mai mic al diseminării locale şi sistemice în timpul intervenţiei chirurgicale. Dezavantajele acestei metode sunt în principal legate de întârzierea chirurgiei cu minim 4-6 săptămâni şi de proporţia mai mare de complicaţii postoperatorii şi implicit de mortalitate perioperatorie. Unii autori recomandă RT preoperatorie, în NBP apical (Pancoast-Tobias), condiţie care ar ameliora rezecabilitatea şi supravieţuirea.

Rezultatele iradierii preoperatorii sunt submediocre şi în prezent se înclină spre folosirea chimioterapiei neadjuvante (de inducţie), pentru stadiul III A şi uneori şi III B.

Iradierea postoperatorie are indicaţii limitate şi este o metodă înlocuită frecvent cu chimioterapie. Ea se poate efectua la nivelul recidivelor postoperatorii precoce descoperite, la bolnavi la care nu se poate efectua reintervenţia sau pe regiunea mediastinală, dacă examenele histologice ganglionare sunt neconcludente. Pentru stadiile I şi II de NBP, terapia adjuvantă cu radiaţii nu a dat rezultate superioare faţă de grupa de bolnavi neiradiaţi, în ceea ce priveşte supravieţuirea şi recidiva locoregională. În schimb iradierea postoperatorie (50 Gy) în stadiile III A şi III B, reduce semnificativ incidenţa recidivelor locoregionale, fără să influenţeze recurenţa metastazelor la distanţă. Ea este recomandată în prezent numai pentru cazurile N_2 care au putut fi operate radical.

Complicaţiile radioterapiei sunt numeroase, mai ales în RT cu intenţii curative. În timpul terapiei apar: greaţă, inapetenţă, vărsături, eventual disfagie, prin esofagită, tuse uscată, persistentă, prin afectarea glandulară bronşică.

Pneumonia de iradiere şi fibroza pulmonară consecutivă sunt complicaţii semitardive, la câteva luni după RT. Ele apar pe aria de iradiere sau la aproape întreg plămânul de partea iradiată. Reacţia iniţială este de pneumonită, care evoluează spre fibroză. După iradierea plămânului apar congestie vasculară, edem, reducerea producţiei de surfactant, descuamarea celulelor alveolare şi apoi formarea de membrane hialine. De asemenea, este posibilă în raport cu doza de radiaţii, necroza epiteliului bronşiolar, endarterita micilor vase intrapulmonare şi tromboze microvasculare. În final se produce fibroză pulmonară, cu interesarea structurilor alveolare, a microvasculaturii şi a pleurei.

Pneumonia şi fibroza de iradiere se pot manifesta prin tuse, subfebrilitate, dispnee, tulburări ventilatorii şi modificări radiologice predominant interstiţiale. Aceste tulburări pot fi parţial ameliorate prin corticoterapie.

C. **Chimioterapia** a devenit în ultimul deceniu o metodă de tratament de primă importanţă, după chirurgie, în tratamentul NBP. Folosirea sa, cu rezultate variabile, se face atât în non-SCC, cât şi în SCC şi din raţiuni didactice va fi prezentată la subcapitolul de tratament al non-SCC.

Conceptele chimioterapiei în NBP au evoluat de la monoterapie, la polichimioterapie (asociaţie de două sau mai multe tipuri de medicamente cu acţiuni citotoxice distincte) precum şi la polichimioterapie adjuvantă (postchirurgicală) şi neoadjuvant (înaintea intervenţiei chirurgicale sau a radioterapiei). Cel mai frecvent chimioterapia în tratamentul NBP este o chimioterapie combinată (cu chirurgia şi/sau radioterapia).

Tipurile de agenţi chimioterapici folosiţi, schemele de tratament şi indicaţiile în raport cu stadializarea NBP sunt de competenţa oncologului şi medicului care aplică chimioterapia. Eficienţa chimioterapiei este evaluată în studii clinice controlate şi indicaţiile şi schemele de tratament sunt în schimbare continuă.

Numărul chimioterapicelor dovedite active în NBP a crescut impresionant în ultimii 10 ani. Ele aparţin la clase farmacologice diferite: 1) comuşi de platină (cisplatina, carboplatina); 2) inhibitori ai topoizomerazelor I şi II (Etoposide, irinotecan, topotecan); 3) alcaloizi toxici ai fusului (Vinblastina, vinorelbina, navelbine, taxol, taxotere); 4) alte clase: mitomycina C, gemcitabine.

Eficacitatea chimioterapicelor folosite ca monoterapie pentru stadiile avansate de non-SCC sunt mediocre (reducerea volumului tumorii, prelungirea cu câteva luni a duratei de viaţă) şi rata de răspuns este extrem de diferită (tabelul XII). Eficacitatea trebuie judecată şi în raport cu riscul şi efectele secundare ale chimioterapiei care sunt însemnate, mai ales la pacienţii cu forme avansate de boală, pierdere ponderală şi indice de performanţă ridicat.

TABELUL XII

Monoterapia în NBP avansat

Agent chimioterapic	*Rata de răspuns (%)*
Cisplatina	20
Carboplatina	8-16
Etoposide	5-15
Mitomycina C	25-30
Vinblastina	11-28
Vinorelbin	30
Taxol	21-24
Taxotere	20-30
Irinotecan	32-41
Topotecan	0-15
Gemcitabine	20-25

Exemple de *protocoale de polichimioterapie,* aplicate în non-SCC sunt sintetizate în tabelul XIII.

TABELUL XIII

Protocoale de polichimioterapie, în non-SCC

Tip protocol	*Medicaţia*	*Doza*	*Calea de administrare*	*Zilele de administrare*
EP	VP16 cisplatina	100 mg/mg 100 mg/mg	perfuzie i.v. p.i.v. 2-4 ore	z 1-3 z 1
PV	vinblastina cisplatina	6 mg/mg 100 mg/mg	în bolus p.i.v. 2-4 ore	z 1, 8, 15 z 1

În majoritatea cazurilor se efectuează 4-6 cicluri de tratament, separate de pauze de minim 21 zile, urmărindu-se toleranţa medicamentelor şi efectele lor adverse principale (tulburări digestive, mielosupresie, toxicitate renală, neurotoxicitate).

Pentru non-SCC, chimioterapia se foloseşte în cadrul unor strategii terapeutice ca terapie combinată, cu chirurgia şi/sau radioterapia.

– Pentru stadiile I-II, chimioterapia poate fi adjuvantă actului operator, cu 3-4 cicluri (etopozid + cisplatina = EP sau vinblastina + cisplatina = VP). Unele studii semnalează o ameliorare a supravieţuirii la 5 ani, pentru regimurile de chimioterapie cu cisplatine.

– Pentru stadiul III A este recomandată chimioterapia neoadjuvantă, cu 2-3 cicluri EP sau VP, după care se reevaluează rezultatele, pentru a determina o eventuală operabilitate a tumorii. Rezultatele terapiei combinate arată oarecare beneficiu pe durata supravieţuirii şi reducerea volumului tumorii.

– Pentru stadiul III B, polichimioterapia poate fi exclusivă sau folosită împreună cu radioterapia, cu rezultate submediocre şi neconcordante în studiile clinice controlate.

În formele de CBP avansat locoregional, noile scheme de tratament folosind carboplatina, taxol, gemcitabine, nevelbine, au arătat o rată de răspuns între 30% şi 50%, cel mai frecvent răspunsuri parţiale şi de excepţie răspuns complet. Timpul mediu de supravieţuire a fost însă de numai câteva luni.

– Pentru formele diseminate ale NBP (stadiul IV) în care vindecarea nu este posibilă, locul chimioterapiei în strategia terapeutică este discutabil. O decizie de a folosi chimioterapia trebuie să ia în considerare: indicele de performanţă, pierderea în greutate, dorinţa bolnavului şi problemele de etică medicală. La pacienţii cu stare generală bună şi indice de performanţă 0-2, chimioterapia trebuie încercată (maxim 6 cicluri), cu urmărirea apariţiei unui răspuns obiectiv. Regimurile chimioterapice noi pot ameliora supravieţuirea bolnavului, calitatea vieţii dar magnitudinea efectului este mică. Efectele adverse ale chimioterapiei sunt în această etapă, maxime. Dacă însă pacienţii au indice de performanţă mare (3-4), scădere semnificativă în greutate, este mai înţelept să fie trataţi conservator (terapie suportivă, simptomatică).

TRATAMENTUL SCC

Tratamentul NBP cu tipul histologic SCC este diferit de non-SCC, din cauza agresivităţii tumorii şi metastazării precoce (în special hematogene). După stadializarea iniţială, pacienţii sunt clasificaţi ca având: a) *boală limitată* sau *boală extinsă;* b) capacitate generală de a tolera sau nu polichimioterapia sau combinaţia chimioterapie-radioterapie.

Rezecţia chirurgicală reprezintă o modalitate terapeutică de excepţie. Pentru boala în stadiul I sau II (fără prinderea ganglionilor mediastinali), se poate tenta intervenţia chirurgicală, urmată de chimioterapie adjuvantă. De multe ori diagnosticul de SCC, pentru aceşti pacienţi, este făcut după examinarea histologică a piesei de rezecţie pulmonară.

Majoritatea pacienţilor cu SCC cu boala limitată beneficiază de *chimioterapie sau chimioterapie plus radioterapie toracică.*

Scopul tratamentului este de a obţine o remisiune clinică completă a tumorii, documentată prin explorări seriate, inclusiv CT toracic şi bronhoscopie. Protocoalele chimioterapeutice folosite sunt în mare parte similare cu cele aplicate în non-SCC. După maxim 6-8 cicluri de chimioterapie (combinate sau nu cu radioterapie) şi urmărire riguroasă a efectelor adverse ale tratamentului, se va determina dacă există o remisiune clinică (completă sau parţială) sau lipsa de răspuns sau progresia tumorii. La pacienţii care nu răspund la tratament, se pot încerca alte protocoale de chimioterapie, eventual în combinaţie cu radioterapia, numai în cadrul unor protocoale clinice aprobate.

Rezultatele globale în tratamentul NBP-SCC sunt submediocre: vindecarea, cu supravieţuire la 5 ani, se poate obţine la 15-25% din pacienţi pentru „boala limitată“ şi de numai 1-5% pentru „boala extinsă“. Aproximativ 90-95% din toţi pacienţii corect trataţi au un răspuns parţial (reducerea tumorii) sau complet (de excepţie). Media de supravieţuire creşte de la 2-4 luni pentru pacienţii netrataţi, la 14-18 luni pentru cei trataţi cu „boală limitată“ şi la 10-12 luni pentru „boala extensivă“. Simptomele corelate cu tumora şi starea generală se pot ameliora temporar, cu condiţia evitării toxicităţii chimioterapiei.

Din nefericire, o mare parte a pacienţilor cu SCC au boală extinsă în momentul diagnosticului şi o stare generală sever alterată. Pentru această grupă de bolnavi, ca şi pentru non-SCC în stadiile III B şi IV, tratamentul suportiv şi simptomatic rămâne singura opţiune.

O sinteză a strategiei terapeutice în SCC este consemnată în tabelul XIV.

D. **Tratamentul suportiv şi simptomatic**. Întrucât aproape 3/4 din bolnavii cu NBP sunt descoperiţi în stadii avansate de boală şi nu beneficiază decât de excepţie de un tratament cu intenţii curative, tratamentul general (suportiv şi simptomatic) joacă un rol important. El se adresează în primul rând complicaţiilor generale şi celor legate de extensia tumorii, precum şi condiţiei psihice a bolnavului.

Durerile osoase, inclusiv cele de la nivel vertebral, pot răspunde rapid la iradiere paleativă + chimioterapie.

TABELUL XIV

Sinteză a strategiei terapeutice în SCC după Minna J.D. (1998) modificat

Boală limitată* (indice de performanţă bun**):
polichimioterapie + RT toracică
Boală extinsă (indice de performanţă bun):
polichimioterapie
Răspuns tumoral complet (toate stadiile):
RT cerebrală profilactică
Indice de performanţă prost (toate stadiile):
polichimioterapie cu scheme modificate
sau
tratament suportiv şi simptomatic
RT paleativă

* De excepţie, boală limitată stadiul I (T_{1-2} N_oM_o) şi stadiul II (T_1-$2N_1M_o$) se poate încerca intervenţia, urmată de chimioterapie adjuvantă
** Indice de performanţă: 0 = asimptomatic,
1 = simptomatic, nu are nevoie de stat în pat;
2 = sub 50% din timp necesar la pat;
3 = mai mult de 50% din timp la pat;
4 = la pat permanent.
Indice de performanţă bun = 0-2
Indice de performanţă prost = 3-4

Metastazele în sistemul nervos central, prezente în aprox. 1/3 din NBP, pot fi în raport cu mărimea şi localizarea lor, asimptomatice sau simptomatice. Reducerea hipertensiunii intracraniene se poate realiza prin administrarea de dexamethasona 8-16 mg i.v. şi perfuzie i.v. de manitol 20%. Controlul acut al hipertensiunii intracraniene poate fi urmat de terapie cu radiaţii.

Tulburările legate de extensia intratoracică pot fi ameliorate prin variate combinaţii cuprinzând: dexametasona (sau metil prednison) ± iradiere paleativă ± chimioterapie. În compresia traheală sau obstrucţia unei bronşii principale, reducerea cornajului şi a dispneei obstructive se poate obţine prin administrarea de prednison (sau dexamethasona) plus ciclofosfamidă i.v. Uneori iradierea, cu doze mici, poate da rezultate, dacă se depăşeşte etapa iniţială, când terapia printr-un efect congestiv poate agrava obstrucţia. *Sindromul de cavă superioară* poate răspunde la iradiere (80%) sau uneori la chimioterapie + prednison.

Hemoptiziile repetate sunt greu de stăpânit. Ele exprimă o invazie vasculară, cu evoluţie imprevizibilă. Se poate încerca radioterapie în doze mici, care pe lângă efect congestiv, are şi acţiune de favorizare a microtrombozelor. Rata de răspuns la iradiere este destul de înaltă (80%).

Revărsatele pleurale maligne, în cantitate medie-importantă, care produc dispnee, trebuie evacuate şi tratamente prin administrarea de agenţi sclerozanţi intrapleural, cu scopul de a oblitera spaţiul pleural. Se pot administra intrapleural tetraciclină sau tio-tepa, bleomicina sau ciclofosfamidă. *Pericardita neoplazică* cu tamponadă cardiacă trebuie rapid rezolvată, prin evacuarea lichidului (pericardiocenteză) sau eventual crearea unei ferestre pericar-

do-pleurale. Unii autori recomandă iradierea pe întreaga arie cardiacă, cu scopul realizării unei simfize.

În ultimul timp, se încearcă tehnici paliative endoscopice, pentru simptomele de *obstrucţie bronşică severă* (tuse, dispnee, pneumopatii secundare obstructive) la pacienţii care eventual au fost supuşi la alte tipuri de tratament cu rezultate negative (exereză chirurgicală, radioterapie, chimioterapie).

Astfel, obstrucţia traheobronşică prin tumoră intraluminală, stenoză sau compresie extrinsecă, poate fi abordată cu laser, crioterapie sau endoproteze. Laserul şi/sau crioterapia, realizate pe cale endoscopică, pot recanaliza complet o bronşie parţial obstruată; rezultate mai slabe se obţin în obstrucţiile totale sau compresiile extrinseci. Endoprotezele bronşice pot menţine permeabilitatea bronşică în caz de dezobstrucţii incomplete.

Tusea şi dispneea sunt produse de extensia tumorii sau de factori reversibili (pneumonii, bronhospasm). În prima situaţie se vor administra codeină şi tranchilizante. Infecţia pulmonară distal de obstrucţia bronşică trebuie tratată cu antibiotice ca pentru o pneumonie severă (de ex.: cefalosporine de generaţia a 2-a – 3-a sau amoxicilina (clavulanat ± aminoglicozide), mucolitice, oxigenoterapie. Pentru bronhospasm se va folosi Miofilin i.v. şi/sau dexamethason sau hemisuccinat de hidrocortizon.

Starea generală şi de nutriţie poate fi ameliorată printr-un suport nutriţional parenteral, şi de excepţie, prin administrarea de doze mici de corticosteroizi (prednison 10-15 mg/zi) pentru o durată de 14-21 zile.

Durerea este simptomul cel mai frecvent în NBP avansat şi adesea tulburarea majoră a bolnavului. Se pot aplica mijloace variate de reducere a durerii, inclusiv preparate morfinice.

Metodele terapeutice folosite de serviciile specializate pentru tratamentul durerii, pot contribui la menţinerea unei calităţi a vieţii acceptabile, chiar în stadiile avansate ale tumorii.

Condiţia psihică a bolnavului trebuie menţinută prin înţelegerea şi atenţia deosebită acordată acestuia de medic şi echipa de îngrijire, printr-o conlucrare permanentă medic-bolnav şi prin capacitatea medicului de a găsi noi resurse terapeutice la tulburările produse de extensia sau generalizarea tumorii.

CANCERUL PULMONAR SECUNDAR (metastatic)

Plămânul este sediul principal al metastazării tumorilor extrapulmonare, fenomen explicabil prin imensa reţea capilară şi funcţia specială de filtru. Metastazele pulmonare reprezintă aproximativ 1/4 din totalul metastazelor tumorilor maligne şi aproximativ 5% din totalul tumorilor maligne pulmonare. Toate tipurile histologice de tumori (carcinoame, sarcoame, limfoame) ca şi majoritatea tumorilor maligne de organ, produc metastaze pulmonare. Dintre localizările tumorale primare, cele mai frecvente metastazări pulmonare se produc în carcinomul uterin, tumorile renale, osoase, testiculare, melanoa-

mele, tumori mamare, ovariene, digestive. Metastazele pulmonare cele mai frecvente la femei au punct de plecare cancerul mamar şi al tubului digestiv, iar la bărbaţi tumorile urogenitale (prostată, testicul) şi digestive.

Clasic, metastazarea pulmonară se produce pe *cale hematogenă* sau *limfatică.* Pentru majoritatea tumorilor şi în special pentru melanomul malign, sarcomul osos şi al părţilor moi, tumorile trofoblastice, cancerul renal şi cel tiroidian, diseminarea se face hematogen, ca urmare a invaziei vaselor mici intratumorale şi vehiculării celulelor neoplazice, via vena cavă superioară (pentru neoplasmele cu sediu cap, gât, torace) sau via vena cavă inferioară (pentru tumorile gastrointestinale, genitourinare sau sarcoamele de la extremităţile inferioare), către cordul drept şi plămân. Dintre celulele neoplazice ajunse în plămâni, numai o mică parte supravieţuiesc, fenomen care depinde de numărul de celule neoplazice, tipul de tumoră sau mai ales de capacitatea imunitară locală şi generală. La nivelul arteriolelor şi capilarelor pulmonare celulele neoplazice care au scăpat distrugerii cresc şi invadează peretele vascular şi structurile din jur, constituindu-se ca o masă, de dimensiuni variate, care invadează parenchimul pulmonar. Alteori metastazarea se face predominant pe cale limfatică – în special în tumorile maligne mamare, ale pancreasului, stomacului şi ficatului – fie prin invazia vaselor limfatice centrifug, retrograd, plecându-se de la ganglionii hilomediastinali, fie prin creşterea celulelor tumorale de-a lungul vaselor limfatice intrapulmonare.

Metastazele pulmonare coexistă adesea cu adenopatii mediastinale, metastaze pleurale (însoţite sau nu de revărsat pleural), şi la nivelul altor structuri toracale (pericard, miocard, mediastin, cutie toracică).

Sub aspect *anatomic, clinic* şi *radiologic*, cancerul pulmonar metastatic se prezintă sub trei forme: 1) *nodulul solitar pulmonar metastatic;* 2) *metastaze multiple nodulare;* 3) *limfangita carcinomatoasă şi carcinoza miliară.*

1. **Nodulul solitar pulmonar metastatic** reprezintă o formă relativ rară de cancer pulmonar secundar, greu de diferenţiat de cancerul bronşic primitiv periferic sau de o tumoră benignă pulmonară. De regulă, nodulul solitar este *asimptomatic* şi este descoperit printr-un *examen radiologic* efectuat întâmplător. Nu există suficiente criterii radiologice de diferenţiere între un nodul pulmonar malign (primitiv sau metastatic) şi unul benign (vezi cap. „Cancerul bronşic"). Important este să se precizeze dacă nodulul pulmonar este realmente solitar şi că nu există alte leziuni nodulare situate retrocardiac, la nivelul domului diafragmatic etc. rămase neidentificate. În afara examenului radiologic toracic amănunţit, tomografia computerizată (TC) toracică este extrem de utilă. TC poate decela noduli pulmonari cu diametru de 1 mm, pe când tomografia pulmonară convenţională, decelează noduli de minim 6 mm.

Dacă sunt prezente antecedentele unei neoplazii, iar tumora primară este vindecată şi explorarea amănunţită (inclusiv scintigrafii osoase, hepatice, cerebrale, eventual TC) exclude alte metastazări, atunci metastaza unică se poate rezeca. Dacă antecedentele de neoplazie sunt absente şi datele clinice şi paraclinice exclud o altă tumoră cu sediu extrapulmonar, este indicată de asemenea toracotomia exploratorie.

În *diagnosticul* nodulului solitar pulmonar metastatic, explorarea bronhoscopică, ca şi examenul citologic, nu dau rezultate pozitive şi nu reprezintă metode diagnostice de elecţie. Uneori, este necesară puncţia-biopsie transtoracică în nodul, sub TC, pentru a decide oportunitatea unei atitudini chirurgicale.

2. **Metastazele multiple nodulare pulmonare** sunt expresia unei diseminări hematogene de la o tumoră extratoracică. Tumorile maligne renale, sarcoamele, carcinomul uterin dau cel mai frecvent metastaze multiple macronodulare.

Din punct de vedere *clinic*, acest tip de metastaze poate fi rar asimptomatic, dar mai frecvent bolnavii au dispnee, eventual semne de revărsat pleural (unilateral sau bilateral) sau/şi pericardic, adenopatii mediastinale compresive şi, evident, semne generale de neoplazie. Rareori tumora primară este necunoscută. Relativ frecvent, examenul obiectiv pulmonar este negativ, în ciuda dispneei de repaus şi fatigabilităţii.

Diagnosticul metastazelor multiple nodulare pulmonare se face, în principal, pe baza datelor clinice şi radiologice. Metastazele pulmonare apar *radiologic* ca opacităţi omogene rotunde, multiple, de talie inegală (cu diametru de 1-4 cm), cu contur relativ bine delimitat, situate în ambele câmpuri pulmonare. Macronodulii nu escavează şi nu au calcificări la nivelul lor. Pot coexista, de asemenea pe radiografia toracică: adenopatii mediastinale (unilateral sau bilateral), imagine de revărsat pleural, aspect radiologic de pericardită sau imagini de metastaze osoase.

Diagnosticul diferenţial al metastazelor macronodulare multiple pulmonare este uşurat de ansamblul datelor clinice; sarcoidoza şi limfoamele maligne, care pot produce modificări radiologice asemănătoare, pot fi excluse relativ uşor.

3. **Limfangita carcinomatoasă** şi carcinoza miliară reprezintă forma cea mai dramatică a cancerului pulmonar secundar. Apare mai frecvent în cancerul mamar, gastric sau intestinal, pulmonar. Este o formă de neoplazie interstiţială infiltrativă, rezultat al extensiei pe cale limfatică, retrogradă, a celulelor tumorale sau a microembolizării masive de celule neoplazice în micile arteriole pulmonare, urmată de migrarea celulelor neoplazice în afara vaselor sanguine şi în limfaticele pulmonare.

Limfangita carcinomatoasă este rareori puţin simptomatică. Cel mai frecvent bolnavii au *dispnee severă* cu polipnee, dezvoltă cianoză, tahicardie şi semne de insuficienţă respiratorie, care nu se corectează prin administrarea de O_2. Din cauza leziunilor interstiţiale carcinomatoase extinse, complianţa pulmonară este scăzută şi capacitatea de difuziune alterată. *Radiologic* se pot întâlni două aspecte principale: a) imagini reticulonodulare extinse, cu localizare în câmpurile pulmonare medii şi inferioare, asociate cu hiluri mai mari, cu contur estompat; b) opacităţi micronodulare diseminate în ambele câmpuri pulmonare, cu extensie caudo-apicală, asemănătoare cu miliara tuberculoasă.

Diagnosticul limfangitei carcinomatoase este uşurat de existenţa unei tumori primare în antecedentele relativ recente. Trebuie, de asemenea, excluse

edemul pulmonar, predominant interstiţial, în cardiopatiile stângi decompensate sau de cauză non-hemodinamică; miliara tuberculoasă; leziunile inflamatorii interstiţiale din bolile de colagen, pneumonite interstiţiale, toxicitatea O_2 sau prin droguri etc; sarcomul Kaposi în SIDA; alte leziuni micronodulare pulmonare însoţite de insuficienţă respiratorie.

Tratamentul cancerului pulmonar metastatic este cu puţine excepţii simptomatic.

În limfangita carcinomatoasă, ameliorarea dispneei poate fi uneori obţinută prin administrarea de prednison 60 mg/zi. Chimioterapia are o eficacitate limitată şi numai în tumorile dovedite sensibile. În cazuri extreme, se poate încerca iradierea pulmonară, cu doze mici.

O parte a bolnavilor care au un nodul solitar metastatic au indicaţie de rezecţie a metastazei pulmonare. Rezecţia este recomandabilă dacă sunt întrunite următoarele condiţii: a) starea generală a bolnavului şi funcţia sa pulmonară permit un tratament chirurgical; b) tumora primară este sub control (rezecată, fără recidivă locală); c) metastaza să fie în mod sigur localizată numai la plămân; d) timpul de dedublare a tumorii să fie relativ prelungit (peste 40-60 zile).

Unele complicaţii locale ale tumorilor metastatice necesită iradiere paleativă: obstrucţia de venă cavă superioară, obstrucţia bronşică, hemoptiziile repetate.

Chimioterapia sau hormonoterapia pot fi curative în tumorile trofoblastice (cariocarcinom) sau unele tumori testiculare (non seminoame).

ALTE TUMORI BRONHOPULMONARE

Arborele traheobronşic şi plămânul pot fi sediul unor tumori cu incidenţă foarte mică, benigne şi maligne, cu histologie variată. În raport cu celulele de origine, ele se clasifică în:

a) *Tumori cu origine în celulele APUD*, celule neurale; de ex. tumora carcinoidă bronşică, neurofibromul şi neurofibrosarcomul pulmonar, mieloblastomul bronşic, melanomul malign bronşic etc.

b) *Tumori derivate din epiteliul bronşic sau glandele mucoase bronşice:* de ex. tumorile papilomatoase bronşice, cistadenomul bronşic, adenomul glandular bronşic etc.

c) *Tumori cu origine în ţesutul conjunctiv pulmonar*, de ex: condromul bronşic, tumorile lipomatoase bronşice sau subpleurale, fibromul şi mixomul pulmonar, fibroleiomiomul pulmonar etc.

d) *Tumori pulmonare granulomatoase cronice*, de ex.: granulomul plasmocitar, benign şi malign, angiomul sclerozant etc.

e) *Hamartomul pulmonar*

Tot atât de importantă ca structura histologică este şi localizarea predominantă a acestor tumori. Astfel, unele au sediu în trahee sau bronşiile mari (papilom, fibrom, mioblastom, polipi etc.), altele pot avea sediu atât în arborele traheobronşic cât şi în parenchimul pulmonar (leiomiom, leiomiosarcom etc.),

în sfârşit altele sunt tumori ale arborelui traheobronşic distal şi ale parenchimului pulmonar (hemangiopericitom, hemangiomul sclerozant, pseudotumorile inflamatorii, endometrioza).

În general, tumorile care sunt localizate în arborele traheobronşic tind să fie descoperite mai devreme, din cauza simptomelor şi semnelor de stenoză bronşică: *wheezing* (localizat), tuse, atelectazie (eventual intermitentă), pneumonie obstructivă şi bronşiectazii localizate. Ele pot fi obiectivate mai uşor, prin examen bronhoscopic în condiţiile în care examenul radiologic pulmonar este normal.

Tumorile care au punct de plecare în periferia plămânului, sunt descoperite incidental, la un examen radiologic de rutină; rareori cresc mult, producând dispnee sau fenomene compresive. Examenul radiologic pulmonar reprezintă metoda principală de diagnostic, bronhoscopia fiind negativă, dar confuzia cu neoplasmul bronşic periferic este posibilă, în afara unui examen histologic.

Indiferent de sediul acestor tumori, proximal sau periferic, este obligator examenul biopsic, pentru precizarea caracterului benign sau malign al tumorii. Pentru evaluarea localizării, gradului de extensie şi naturii tumorii, se vor folosi metodele de diagnostic din cancerul bronşic primitiv. Majoritatea acestor tumori au indicaţie chirurgicală şi puţine tumori endobronşice dovedite benigne pot fi rezolvate pe cale endoscopică.

CARCINOIDUL BRONŞIC

Carcinoidul bronşic este o *tumoră localizată* predominant *în bronşiile proximale*, cu structură histologică specială, care determină, cel mai frecvent, un sindrom de obstrucţie bronşică şi manifestări de sindrom carcinoid. El este principalul component histologic, al adenoamelor bronşice, care mai cuprind carcinomul adenoid cistic şi tumora bronşică mucoepidermoidă. Adenoamele bronşice sunt tumori rare, între 1 şi 5% din toate neoplasmele primare ale plămânului.

Tumora carcinoidă se prezintă ca o masă bronşică polipoidă, cu baza pedunculată sau largă, situată în bronşiile principale, lobare, segmentare sau subsegmentare în 90% din cazuri. Tumora este intens vascularizată, ceea ce explică hemoptiziile frecvente, ca şi riscul de sângerare la biopsia bronhoscopică. Baza tumorii se extinde în peretele bronşic şi invadează, deseori, structurile extrabronşice. Microscopic, tumora carcinoidă tipică conţine celule mici, argentafile, care formează cordoane sau tubuli. Ele iau naştere din celulele Kulchitzky, care aparţin sistemului APUD.

Atât carcinoidul bronşic, cât şi carcinomul bronşic, cu celule mici („oat cell") se consideră a avea punct de plecare similar, în celulele Kulchitzky. La examenul cu microscopul electronic, în celulele din carcinoidul bronşic, se găsesc granule neurosecretorii conţinând 5-hidroxitriptamină (serotonină). Celule ale acestui sistem enterocromafin, dau naştere şi la tumori carcinoide

ale tractului gastrointestinal şi chiar la tumori localizate în mediastinul anterior.

Tumora carcinoidă bronşică tipică este relativ benignă, dar există şi tumori carcinoide atipice histologic, care evoluează ca neoplazii agresive.

Tabloul clinic al carcinoidului bronşic este puţin caracteristic în etapele iniţiale. Tusea intermitentă, hemoptiziile repetitive şi obstrucţia bronşică sunt manifestările cele mai importante. Obstrucţia bronşică poate fi de diverse grade, producând *wheezing*, atelectazie intermitentă, pneumonie distală şi, în final, bronşiectazii localizate, cu supuraţie bronşică – dacă obstrucţia este de lungă durată. De obicei, istoricul bolii se întinde pe luni sau chiar ani şi diagnosticul rămâne neprecizat, sau cu etichete variabile, în absenţa unei investigaţii bronhoscopice.

Când tumora carcinoidă bronşică produce un sindrom carcinoid, apar manifestări clinice sugestive: accese prelungite de roşeaţă (flush), cu edem facial, anxietate şi tremurături, transpiraţii, *wheezing*, greaţă şi vărsături, diaree explozivă, febră, tahicardie şi hipertensiune. Durata şi intensitatea atacurilor sunt variabile – ore sau zile –, ele pot fi parţial prevenite prin administrarea zilnică de 15-40 mg prednison sau pot fi provocate de administrarea de histamină, dopamină, norepinefrină sau de perfuzia de calciu. Eliberarea din tumoră de serotonină, histamină şi catecolamine, joacă rol în producerea sindromului, care este rezultatul efectelor combinate a mai multor mediatori.

Diagnosticul tumorii carcinoide bronşice este în primul rând *bronhoscopic*. Tumora trebuie suspectată în caz de hemoptizii repetitive, sindrom de obstrucţie bronşică prelungit sau de supuraţie bronşică localizată. Examenul *radiologic* poate fi negativ sau poate arăta imagini sugerând un neoplasm bronşic proximal cu atelectazie limitată. În caz de evoluţie malignă, aspectele de extensie toracică şi extratoracică a carcinoidului, nu se deosebesc de cele ale neoplasmului bronşic. *Biopsia endoscopică* a tumorii poate da sângerări severe şi unii bronhoscopişti o evită. Dacă este prezent sindromul carcinoid clinic, se pot cerceta *serotonina serică* sau principalul său metabolit urinar *acidul 5-hidroxiindol-acetic*. O eliminare urinară mai mare de 25 mg/zilnic de acid 5-hidroxiindol acetic este diagnostică pentru carcinoid.

Tratamentul carcinoidului bronşic este în majoritatea cazurilor chirurgical. Lobectomia, cu evidarea ganglionilor regionali, constituie cea mai frecventă intervenţie chirurgicală. Ca pentru orice tumoră malignă bronhopulmonară, evaluarea preoperatorie este obligatorie, pentru a evita rezolvări chirurgicale în condiţiile unor metastaze incomplet explorate. Rareori se pot efectua rezecţii bronşice conservative, în caz de tumoră endobronşică strict localizată, fără afectarea parenchimului pulmonar distal. Carcinoidul bronşic este relativ rezistent la iradiere, iar polichimioterapia are rezultate mai mult negative.

Supravieţuirea bolnavilor cu carcinoid bronşic arată mari variaţii, explicabile prin caracterul histologic „tipic" sau atipic al tumorii, ca şi prin extensia ganglionară găsită la intervenţia chirurgicală. Aproape 1/2 din bolnavi au metastaze în momentul intervenţiei chirurgicale.

HAMARTOMUL

Este cea mai frecventă tumoră benignă a plămânului; el evoluează de regulă intrapulmonar, periferic, şi foarte rar, în 1-5% din cazuri endobronşic. Se consideră că hamartomul este rezultatul unei *dezvoltări malformative* a unor elemente normal găsite în ţesutul pulmonar. Majoritatea hamartoamelor sunt cartilaginoase, dar conţin în structura lor şi epiteliu, ţesut fibros, muşchi neted şi grăsime. Calcificări, cu aspect de spicule, se produc în special în acest tip de hamartom. Hamartomul fibroleiomatos, derivă probabil din bronşiile mici şi bronhiole, de obicei nu are calcificări şi se dezvoltă în 1/2 din cazuri şi endobronşic.

Hamartomul, mai frecvent după a 5-a – a 6-a decadă de viaţă, apare ca o tumoră bine delimitată, cu diametru de câţiva centimetri şi cu creştere foarte lentă, în luni sau ani. Modificările maligne ale tumorii sunt extrem de rare.

Tabloul clinic este şters, majoritatea hamartoamelor descoperindu-se prin examenul radiologic. Tipic, tumora apare radiologic ca o opacitate circulară, cu margini bine definite, conţinând spiculi decalciu, vizibili mai bine la tomografie. Rareori, tumora are aspect cistic, datorită necrozei sau unui depozit de grăsime. În rare cazuri de hamartom endobronşic, manifestările clinice sunt similare cu cele din adenomul bronşic, cu obstrucţie bronşică şi infecţie pulmonară distală.

Diagnosticul hamartonului se bazează, în principal, pe datele radiologice sau cele furnizate de TC, care arată opacitate pulmonară, cu margini bine definite, eventual cu spiculi de calciu. Având aspect de nodul pulmonar solitar, hamartomul trebuie diferenţiat de cancerul bronşic primitiv, metastaza pulmonară unică, tumora carcinoidă, tuberculomul şi chistul hidatic. Adesea sunt necesare explorări complexe: bronhoscopie, TC, reacţia PPD, examenul de spută pentru BK, fungi, examen citologic pentru eventuale celule maligne. Diagnosticul nu poate fi precizat, de multe ori, decât după toracotomie.

Tratamentul hamartomului este chirurgical, de obicei rezecţie, fără sacrificarea ţesutului pulmonar. Preoperator, bolnavii trebuie evaluaţi complet şi excluse contraindicaţiile chirurgicale legate de vârstă, funcţie respiratorie sau patologie asociată.

Prognosticul după rezecţia chirurgicală este excelent şi recurenţa tumorii este neobişnuită.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BARKLEY J.E. et al. – Bronhoalveolar carcinoma, *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14, 2 377-2 386.

BECKETT W.S. – Epidemiology and etiology of lung cancer, *Clin. Chest Med.*, 1993, 14, 1-15.

CIULEANU T.E. – Carcinoamele bronhopulmonare non-small cell: unde ne aflăm? spre ce ne îndreptăm? Radioterapia & Oncol. Med., 1999, 3, 157-169.

DUBINETT S.M. et al. – Gene therapy for lung cancer, Hemat. Oncol., *Clin. North Am.*, 1998, 12, 569-594.

GREEN M.R. – Multimodality therapy for solid tumors, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 330, 206-207.

GRINSBERG R.J. et al – Non small cell lung cancer. In „Cancer: Principles and Practice of Oncology", Ed. De Vita V.T. et al., Lippincott-Raven, 1997.

IHDE D.C. – Chemotherapy of lung cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1434-1441.

KREISMAN H. et al – Small cell lung cancer presenting as a solitiary pulmonary nodule, *Chest*, 1992, 101, 225-231.

MINNA J.D. – The molecular biology of lung cancer pathogenesis, *Chest*, 1993, 103, 449-456.

MINNA J.D. – Neoplasms of the lung. In: Harrison's Principles of Internal Medicine Ed. FAUCI AS et al., 14-th edition, Mc Grow-Hill, 1998.

MOUNTAIN C.E. – Revisions in the international system for staging lung cancer, *Chest.*, 1997, 121, 1 710-1 717.

PIGNON J.P. et al – A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer, *N. Engl. J. Med.*, 1992, 327, 1 618-1 624.

PIROZYNSKI M. – Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral primary lung cancer, *Chest*, 1996, 102, 372-364.

SAMET J.M. – The epidemiology of lung cancer, *Chest*, 1993, 103, 20S-29S.

SCOGGIN C.H. – Pulmonary Neoplasms. In „Cecil Textbook of Medicine" Ed. by Wyngaarden J.B. et el, 19-th edition, Saunders Comp., 1992.

STRAUSS G.M. et al – Use of tumor markers in lung cancer, Hematol. Oncol. *Clin. North Am.*, 1994, 8, 507-532.

CAPITOLUL XVII

PLEUREZIILE NETUBERCULOASE

Prof. Dr. L. GHERASIM, Dr. ANA-MARIA VLĂDĂREANU

Metode de diagnostic în revărsatele pleurale 479
Etiologie 483
Tipuri etiologice de pleurezii netuberculare 484
Pleurezia parapneumonică 484
Pleurezia din tromboembolismul pulmonar 487
Pleureziile neoplazice 488
Pleurezii în boli de colagen 491
Pleurezii de cauză subdiafragmatică 493
Pleurezii cu etiologie rară 495
Tipuri speciale de revărsate pleurale 497
Tumorile pleurei 500
Bibliografie selectivă 502

METODE DE DIAGNOSTIC ÎN REVĂRSATELE PLEURALE

Revărsatele pleurale sunt foarte variate ca etiologie şi prezentare clinică. Ele se întâlnesc în boli generale – afectând diverse aparate şi organe – şi în boli ale aparatului respirator (pleurale şi/sau pulmonare). Clasic, revărsatele pleurale se împart în transsudate şi exsudate. Un transsudat se constituie când sunt modificaţi factorii sistemici care influenţează formarea şi absorbţia lichidului pleural. La formarea unui transsudat pot contribui: 1) hipertensiunea venoasă sistemică; 2) hipertensiunea venoasă pulmonară; 3) afectarea drenajului limfatic pleural; 4) reducerea presiunii osmotice a plasmei. În exsudatele pleurale, există totdeauna un proces patologic pleural, urmare a unei boli locale sau generale şi creşterea permeabilităţii capilare pentru proteine sau acumularea de lichid prin obstrucţie limfatică. Clasic, un lichid pleural este clasificat ca exsudat dacă nivelul de proteine este mai mare de 3 g/dl sau greutatea sa specifică depăşeşte 1016, dar folosirea numai a acestor criterii clasifică greşit aproximativ 10% din revărsate.

În prezent se folosesc criterii mai riguroase pentru definirea unui revărsat pleural ca exsudat: 1) LDH >/=200 UI sau mai mare de 2/3 faţă de limita superioară normală a LDH seric; 2) rap. LDH pleural / LDH seric >/=0,6; 3) rap. proteine pleurale / proteine serice >/=0,5. Dacă lichidul nu îndeplineşte nici unul din criterii, trebuie considerat transsudat, iar dacă îndeplineşte unul

sau mai multe criterii, exsudat. În practică, se foloseşte ca metodă rapidă reacţia Rivalta pentru separarea exsudatelor de transsudate, dar metoda comportă un grad de aproximaţie.

Separarea revărsatelor pleurale în transsudate sau exsudate reprezintă o etapă iniţială de evaluare. Dacă revărsatul este transsudat de obicei nu sunt necesare alte proceduri diagnostice specifice; pe de altă parte, dacă revărsatul se dovedeşte un exsudat sunt necesare, în raport cu datele clinice, examene variate ale lichidului pleural şi adesea biopsie pleurală sau alte proceduri diagnostice (pleuroscopie, tomografie computerizată, bronhoscopie etc.).

Examenul lichidului pleural comportă un examen macroscopic şi numeroase teste de diagnostic (tabelul I).

TABELUL I

Teste de diagnostic pentru exsudatele pleurale

Teste comune:	
	Proteinele totale
	LDH
	Glucoza
	Amilaze
	pH
	Citologie
	Coloraţie gram
	Culturi (pentru bacterii, micobacterii, fungi)
Teste speciale, la indicaţii clinice:	
	Complement (C_3, C_4, CH_3T_0)
	Anticorpi antinucleari
	Celule LE
	Factori reumatoizi
	Imunoelectroforeză
	Lipide

Examenul macroscopic al lichidului pleural obţinut prin toracocenteză este esenţial pentru stabilirea cauzei unui exsudat pleural. Este important să se noteze culoarea, turbiditatea, vâscozitatea şi eventual mirosul lichidului pleural. Majoritatea exsudatelor au un aspect gălbui, citrin, sunt clare şi produc spumă – când cantitatea de proteine este mare. Aspectul rozat sau roşu-brun al lichidului sugerează prezenţa sângelui; în pleureziile hemoragice, chiar după centrifugare, supernatantul are culoare rozată sau brună. Un lichid pleural turbid sau opalescent este datorit unui număr mare de celule sau unei concentraţii lipidice crescute. Centrifugarea unui astfel de lichid nu modifică supernatantul în cazul unui exsudat cu concentraţie lipidică ridicată. Empiemele pleurale produc un lichid vâscos, tulbure; în caz de infecţie cu anaerobi sau cu b. coli, lichidul are un miros specific.

Proteinele şi lacticodehidrogenaza. Măsurarea proteinelor dintr-un exsudat şi a LDH, sunt explorări puţin folositoare în diagnosticul etiologic al pleureziilor. De regulă, toate exsudatele conţin cantităţi crescute atât de proteine, cât şi de LDH. Totuşi, majoritatea lichidelor pleurale cu o cantitate de proteine

de peste 6 g/dl sunt de cauză tuberculoasă sau parapneumonică. Nivele mari de LDH, dar cu o cantitate moderată de proteine se întâlnesc în pleureziile neoplazice. De asemenea LDH creşte semnificativ în revărsatele pleurale, chiar transsudate, dacă s-a produs o hemoliză.

Glucoza în lichidul pleural are concentraţie aproximativ egală cu cea din ser. Se consideră că glicopleuria este scăzută când valoarea sa este </= 60 mg/dl sau rap. glucoză pleurală / glucoză serică </= 0,5.

Există 4 categorii de exsudate pleurale în care glicopleuria este scăzută:

a) Pleurezia parapneumonică, în care concentraţia de glucoză este scăzută datorită creşterii metabolizării glucozei de către bacterii şi leucocite, proces care depăşeşte rata transportului de glucoză în spaţiul pleural. Cu cât nivelul de glucoză este mai mic, cu atât creşte probabilitatea ca exsudatul pleural să fie infectat. Glicopleuria sub 40 mg/dl se întâlneşte în empiemul pleural.

b) Pleurezia din poliartrita reumatoidă are nivele de glicopleurie foarte scăzută, fenomen explicat printr-un bloc selectiv al transferului de glucoză din sânge în lichidul pleural.

c) Pleurezia tuberculoasă are inconstant scăzut nivelul glucozei în exsudatul pleural.

d) Pleureziile neoplazice au nivele de glucoză pleurală sub 60 mg/dl în 15% din cazuri, datorită metabolismului celulelor maligne. În cazul revărsatelor pleurale maligne cu glucoză scăzută, probabilitatea citologiei pozitive este maximă.

Amilaza pleurală este semnificativ crescută în 3 boli: pancreatită sau pseudochisturi pancreatice, pleurezie neoplazică şi ruptură esofagiană. Nivelele amilazei pleurale sunt de 5-10 ori mai mari decât nivelele serice în pleurezia de origine pancreatică. În pleurezia neoplazică creşterea amilazei pleurale se întâlneşte numai la 10% din cazuri, realizând nivele moderate. Amilaza pleurală poate fi crescută în caz de pleurezie prin fisură – ruptură esofagiană. În acest caz amilaza este de origine salivară; diferenţierea de amilaza pancreatică se face prin studiul izoenzimelor.

pH-ul pleural este adesea necesar de cercetat; valori sub 7,30 se găsesc întotdeauna în exsudate, în special în empiem, pleureziile maligne, tuberculoase, lupice şi reumatoide. În caz de ruptură esofagiană cu pleurezie, pH-ul pleural este în jur de 6,00, iar în bolile de colagen sub 7,0. Un pH < 7,10 în revărsatele parapneumonice indică necesitatea drenajului pleural.

Examenul citologic poate fi esenţial pentru diagnosticul etiologic al pleureziilor.

Eritrocitele în lichidul pleural, cu valori mai mari de 10 000/mm^3 se întâlnesc de obicei în exsudate, dar peste 15% din transsudate au un aspect rozat. Revărsatele pleurale franc hemoragice au un număr de eritrocite peste 100 000/mm^3; astfel de valori sugerează pleurezia neoplazică, postembolică sau traumatism. Cu aceste excepţii, numărul de eritrocite în lichidul pleural nu are valoare deosebită pentru diagnosticul etiologic.

Numărul de leucocite este sub 1 000/mm^3 în transsudate, dar valori peste 10 000/mm^3 se găsesc în pleureziile parapneumonice, postembolice, neoplazice, tuberculoase sau din bolile de colagen.

Examinarea frotiurilor colorate, efectuate după centrifugarea lichidului pleural, poate aduce informaţii hotărâtoare referitoare la etiologia pleureziilor. În lichidul pleural se pot găsi mai multe tipuri de celule, fiecare având semnificaţie diferită: celule mezoteliale şi macrofage, limfocite, plasmocite, polinucleare, eozinofile şi celule maligne.

Celulele mezoteliale sunt celule normale, din structura pleurei, pe când macrofagele provin în parte din monocitele circulante, iar altele din celulele mezoteliale. Celule mezoteliale se întâlnesc în special în transsudatele vechi; ele se pot confunda cu celule maligne. Mezoteliile sunt absente în pleurezia tuberculoasă şi în revărsatele parapneumonice complicate.

O proporţie de *limfocite* mai mare de 50% în lichidul pleural sugerează diagnosticul de pleurezie tuberculoasă sau malignă, dar alte tipuri etiologice de pleurezii pot avea limfocitoză semnificativă pleurală (pleurezia virală, pleurezia cardiacă). Rareori se pot găsi *plasmocite* într-un exsudat pleural: prezenţa lor numeroasă se întâlneşte în mielomul multiplu, dar o plasmocitoză pleurală peste 50% se poate găsi în pleureziile tuberculoase, neoplazice şi postembolice.

Leucocitele polinucleare sunt celule componente ale răspunsului inflamator acut pleural. Ele predomină în lichidul pleural din pleureziile asociate cu pneumonie, pancreatită, embolism pulmonar şi, precoce, în pleurezia tuberculoasă. În unele revărsate pleurale cu aspect opalin polinuclearele se găsesc în proporţie mare şi sunt parţial degenerate, sugerând debutul unui empiem pleural.

Eozinofilele într-o proporţie mai mare de 10%, definesc o pleurezie cu eozinofile. Ea se poate însoţi sau nu de o eozinofilie sanguină. Eozinofilia pleurală se întâlneşte în pleureziile hemoragice (neoplasm, infarct pulmonar), parazitare sau în boli fungice, precum şi în cele virale sau parapneumonice, pe cale de vindecare. Prezenţa eozinofilelor în lichidul pleural a fost semnalată de asemenea în vasculitele sistemice (periarterita nodoasă), în reacţiile pleurale produse de medicamente (nitrofurantoin, amiodarone), în unele exusate pleurale, dar nu în tuberculoza pleurală.

Celule maligne se întâlnesc la peste 60% din pleureziile neoplazice. Cercetarea celulelor maligne trebuie efectuată după centrifugarea lichidului pleural anticoagulat şi eventual refrigerat, pentru a preveni deteriorarea structurilor celulare. Ele trebuie corect diferenţiate de celulele mezoteliale modificate de inflamaţie.

Lichidul pleural poate fi studiat din punct de vedere *microbiologic* prin coloraţii specifice (Gram, Ziehl-Nielsen) sau culturi. În empieme pleurale se pot pune în evidenţă bacterii, intra- sau extracelular. Detectarea b.Koch în pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă este foarte rară. În condiţii clinice speciale se pot face culturi din lichidul pleural pentru bacterii aerobe sau anaerobe, micobacterii şi fungi.

Teste speciale în lichidul pleural. În pleureziile suspectate a fi produse prin boli de colagen se pot face investigaţii specifice. Lichidul pleural din pleurezia lupică poate conţine celule LE; complementul din lichidul pleural

este mult scăzut în pleurezia din LES şi poliartrita reumatoidă; factorul reumatoid (FR) se găseşte în titru mare în pleurezia din poliartrită, dar poate fi crescut şi în pleureziile parapneumonice şi neoplazice. Într-un context clinic corespunzător un titru de FR mai mare de 1:360 întăreşte diagnosticul de pleurezie reumatoidă, în timp ce un FR negativ exclude acest diagnostic.

Uneori lichidul pleural este opalescent; dacă supernatantul rămâne turbid după centrifugare, atunci revărsatul trebuie considerat chilos sau chiliform. Revărsatele chiloase conţin chilomicroni, nivele mari de trigliceride (peste 110 mg/dl) şi nivele scăzute de colesterol. Ele se întâlnesc în obstrucţii sau rupturi ale canalului toracic. Un revărsat pleural chiliform (pleurezie de colesterol) este de asemenea lăptos, dar în lichidul pleural se găsesc nivele crescute de colesterol şi trigliceride normale.

Biopsia pleurală prin puncţie transtoracică a devenit o metodă esenţială în diagnosticul etiologic al pleureziilor. Ea se efectuează cu ace speciale (Cope, Abrams etc.) şi permite recoltarea de mici fragmente de pleură parietală, care sunt supuse examenului histologic şi eventual efectuării de culturi pentru b. Koch. De regulă biopsia pleurală se efectuează în deplină securitate, în prezenţa unei cantităţi semnificative de lichid pleural; în absenţa acestuia, există un risc important de leziune pulmonară şi pneumotorax.

Indicaţiile speciale ale biopsiei pleurale sunt pleureziile suspectate a fi tuberculoase sau neoplazice. Metoda nu aduce informaţii suplimentare şi specifice în pleureziile parapneumonice, postembolice, pancreatice sau din bolile de colagen.

În revărsatele pleurale suspectate a fi neoplazice, biopsia pleurală poate formula un diagnostic corect în 40-60% din cazuri, dar ea poate fi pozitivă atunci când citologia este negativă. Combinarea examenului citologic al lichidului pleural cu examenul histologic biopsic, creşte probabilitatea de diagnostic pozitiv la aproape 90% din revărsatele pleurale maligne. În pleurezia tuberculoasă, biopsia pleurală poate aduce un diagnostic definitiv, prin evidenţierea foliculilor tuberculoşi în pleură şi eventual prin culturi pozitive pentru b. Koch, în 60-80% din cazuri.

Biopsia pleurală reprezintă adesea o metodă indispensabilă pentru diagnosticul etiologic al pleureziilor, atunci când datele clinice şi examenele speciale ale lichidului pleural (citologic, biochimic, bacteriologic etc.) nu aduc argumente esenţiale.

ETIOLOGIE

Pleureziile sunt afecţiuni caracterizate prin dezvoltarea unui exsudat pleural în cantitate variată, liber sau închistat, în cavitatea pleurală. Ele se împart clasic în pleurezii tuberculoase şi pleurezii netuberculoase, fiecare din ele ridicând probleme diagnostice, evolutive şi terapeutice deosebite.

În pleureziile netuberculoase procesul patologic care duce la constituirea exsudatului pleural poate fi urmarea unei afectări concomitente pulmonare şi

pleurale, unui proces strict pleural sau unei boli multisistemice sau generale. Indiferent de etiologie, exsudatul pleural rezultă din creşterea permeabilităţii pleurei – prin inflamaţie, infecţie, infarctizare, neoplazie sau prin obstrucţie limfatică.

Etiologia pleureziilor netuberculoase este extrem de variată (tabelul II); cele mai frecvente sunt pleureziile neoplazice, parapneumonice şi cele din tromboembolismul pulmonar (TEP). Celelalte tipuri etiologice sunt mai rare, precizarea diagnosticului etiologic necesitând examen clinic, radiologic, explorări biologice diverse, examenul complex al lichidului pleural şi frecvent biopsie pleurală.

TABELUL II

Clasificarea etiologică a pleureziilor

Cauze infecţioase
- Infecţii bacteriene
- Tuberculoză
- Infecţii virale (gripa, adenovirusuri, mononucleoza infecţioasă, hepatita virală etc.), Mycoplasme, Ricketsii
- Infecţii fungice (aspergiloza, histoplasmoza, criptococoza etc.)
- Infecţii parazitare (Echinoccocus, Entamoeba histolitica etc.)

Pleurezii neoplazice

Embolism pulmonar

Pleurezii în boli colagen-vasculare (LES, artrita reumatoidă, limfadenopatie imunoblastică, granulomatoza Wegener, sindrom Sjögren)

Sindrom postcardiotomie

Pleurezii de cauză subdiafragmatică
- Pancreatită, perforaţie esofagiană, supuraţie subdiafragmatică, după chirurgie abdominală, scleroterapia varicelor esofagiene, transplant hepatic

Alte cauze de revărsate pleurale exsudative
- Uremie
- Sarcoidoză*
- Reacţie la medicamente (nitrofurantoin, bromcriptina, procarbazina, amiodarone)
- Postiradiere
- Revărsat benign azbestozic
- Pneumotorax spontan
- Chilotorax
- Febra mediteraneană familială
- Sindrom Meig's*

* Revărsatele pleurale datorită TEP, sarcoidozei, sindromului Meig's şi mixedemului, pot fi transsudate sau exsudate.

TIPURI ETIOLOGICE DE PLEUREZII NETUBERCULARE

PLEUREZIA PARAPNEUMONICĂ

Pleureziile parapneumonice grupează exsudatele pleurale, cu aspect citrin sau opalin, abacteriene, care apar în diverse tipuri etiologice de pneumopatii acute. Ele pot însoţi, în afara clasicelor pneumonii, abcesul pulmonar, bronşiectaziile – cu sau fără pneumonie peribronşiectatică – şi uneori atelectazia din

neoplasmul bronşic. Exsudatul pleural este abacterian, spre deosebire de empiemul pulmonar, în care exsudatul este purulent şi sunt prezenţi germeni microbieni intra- sau extracelulari. Trecerea de la o pleurezie parapneumonică, abacteriană spre empiem pleural (pleurezie purulentă) este posibilă.

Numeroase tipuri etiologice de pneumopatii acute se pot însoţi de pleurezii parapneumonice. Cele mai numeroase sunt pneumoniile bacteriene cu pneumococ, dar şi cele produse de streptococi piogeni, *Klebsiella pneumoniae, Haemophilus influenzae* şi *Pseudomonas* pot da revărsate pleurale abacteriene sau pleurezii purulente. Infecţiile virale, fungice, parazitare, micoplasmele şi richettsiile (tabelul II) care se însoţesc de determinări pulmonare, pot fi de asemenea la originea unor exsudate pleurale în cantitate variată.

Prototipul pleureziei parapneumonice îl reprezintă pleurezia din pneumonia pneumococică.

Patogeneză. Producerea unei reacţii inflamatorii pleurale fibrinoase sau exsudative, adiacentă condensării pneumonice, este comună. După aspirarea microorganismelor în alveolele subpleurale, neutrofilele migrează şi aderă la endoteliul adiacent. Eliberarea de metaboliţi de oxigen, constituenţi de granule sau de fosfolipaze membranare, de către neutrofilele activate, produce injurie endotelială a vaselor subpleurale şi pleurale şi creşterea permeabilităţii capilare. Ca rezultat creşte lichidul extravascular, gradientul interstiţiu-pleură şi rata acumulării de lichid în spaţiu pleural (când este depăşită capacitatea absorbtivă a limfaticelor pleurale).

Procesul patologic se poate opri în stadiu de pleurezie constituită, abacteriană, exsudatul resorbindu-se ulterior, odată cu vindecarea procesului parenchimatos. Dacă tratamentul antibiotic este necorespunzător, agresivitatea germenului este deosebită sau capacitatea de apărare a gazdei deprimată, poate urma o etapă fibrinopurulentă, în care bacteriile invadează spaţiul pleural, constituindu-se un empiem pleural.

Tablou clinic. Constituirea unei pleurezii parapneumonice se face, de obicei, după câteva zile de la instalarea pneumoniei; ea poate fi sugerată de subfebrilitate sau persistenţa febrei, durere pleurală, tuse seacă. Examenul clinic obiectiv este caracteristic, identificând prezenţa concomitentă a sindromului de condensare şi a unui sindrom lichidian pleural, în cantitate variată, cu matitate, diminuarea sau abolirea transmiterii vibraţiilor vocale şi suflu pleuretic sau tubopleuretic. Sindromul lichidian poate fi însă pe primul plan, manifestările clinice ale pneumopatiei acute fiind necaracteristice.

Diagnostic. Pleurezia parapneumonică este uşor detectată, prin examenul fizic şi/sau examenul radiologic toracic. Revărsatul pleural poate fi în cantitate mică sau medie, cel mai adesea liber în cavitatea pleurală; condensarea pneumonică este adesea mascată de opacitatea lichidiană, poate fi evidentă numai prin examenul radiologic în decubit sau chiar poate să nu se vizualizeze.

Lichidul pleural obţinut prin toracocenteză este un exsudat fibrinos, citrin sau opalin. Citologia arată o predominanţă de polinucleare neutrofile, rare limfocite, iar în perioada de regresie şi eozinofile. Culturile din lichidul pleural rămân sterile. Exsudatul parapneumonic abacterian are pH > 7,30,

glucoza >60 mg/dl şi LDH<1000 ui/l. Un număr de leucocite peste 20 000/mm^3 sau polinucleare în masă, degenerate, în asociaţie cu pH-ul lichidului pleural sub 7,10, glicopleurie sub 40 mg/dl şi LDH>1000 ui/l sunt indicatoare de exsudat parapneumonic complicat (evoluţie spre pleurezie purulentă, microbiană).

Evoluţia pleureziei parapneumonice este de obicei favorabilă, vindecându-se, fără sechele pleurale, odată cu pneumonia. Uneori se poate constitui o pleurezie închistată, de obicei trenantă sau un empiem pleural. În cazul evoluţiei prelungite a pleureziei, este necesară repetarea toracentezei şi examenului citologic al lichidului pleural, pentru surprinderea unei eventuale evoluţii spre empiem.

Tratamentul pleureziei parapneumonice se face cu antibiotice de elecţie, corespunzătoare tipului etiologic al pneumoniei. Pot fi necesare de asemenea: antitusive (codeină), analgezice, medicaţie antiinflamatoare (aspirină, indometacin, diclofenac) şi eventual evacuarea lichidului, în caz de evoluţie prelungită sau tendinţă la închistare.

Necesitatea unui drenaj pleural se stabileşte mai puţin pe cale clinică, ci mai mult pe rezultatele analizelor lichidului pleural. Drenajul sub toracostomie se instituie în caz de revărsat parapneumonic complicat sau de empiem franc (tabelul III).

TABELUL III

Indicaţii pentru toracostomie în revărsatele parapneumonice
(după Connors A.F., 1994)

Revărsat parapneumonic complicat (toracostomie obligatorie)
- Puroi pleural
- Germeni prezenţi pe frotiu sau în cultura din lichidul pleural
- pH lichid pleural < 7,0
- glicopleurie < 40 mg/dl
Revărsat parapneumonic posibil complicat (toracotomia probabilă, după toracenteze repetate)
- pH lichid pleural între 7,0 şi 7,2
- LDH în lichidul pleural > 1000 ui/l

Pneumoniile virale, cu Mycoplasma sau rickettsii (*Coxiella burnetii*), pot produce pleurezii minime. Infecţia cu virus gripal, virus sinciţial respirator, adenovirus, virus citomegalic, virusuri hepatice, pot produce la 5-10% din cazuri exsudate pleurale mici. În infecţia cu virus Coxsakie, pleurezia se poate asocia şi cu pericardită. Frecvent, semnele pneumopatiei virale – clinice sau radiologice – pot să nu fie evidente, din cauza caracterului interstiţial al leziunii, dimensiunilor mici ale condensării sau mascării prin revărsatul pleural.

Lichidul pleural este exsudat, cu predominenţă de limfocite sau celule mononucleare. Evoluţia exsudatului pleural este scurtă, sub 7-10 zile, cu vindecare fără sechele pleurale, după tratamentul pneumopatiei virale. Medicaţia antiinflamatorie nesteroidiană accelerează regresia exsudatului ca şi a leziunilor parenchimatoase.

Diagnosticul de pleurezie virală sau cu *Mycoplasma* trebuie să fie un diagnostic de excepţie, după eliminarea altor etiologii şi după studii virusologice sau serologice concludente. Diagnosticul sigur se face prin cultura microorganismului din spută sau lichidul pleural (ceea ce se poate realiza foarte rar) sau prin demonstrarea creşterii, de cel puţin 4 ori, a titrului anticorpilor specifici în sânge sau în lichidul pleural. Dacă pleurezia este medie sau importantă sau persistentă, chiar dacă sunt prezente semnele infecţiei virale, trebuie căutate alte etiologii pentru exsudatul pleural.

PLEUREZIA DIN TEP

Pleurezia din TEP sau pleurezia postembolică, este o cauză relativ frecventă, şi puţin recunoscută, de revărsat pleural.

Pleurita fibrinoasă sau pleurezia francă, cu lichid serohemoragic, hemoragic sau serocitrin, apare în contextul unui TEP mediu şi constituirea unor infarcte pulmonare (IP) tipice sau unei atelectazii congestive, dispuse subpleural. Ischemia şi necroza ischemică produse de obstrucţia vasculară pulmonară şi eliberarea de mediatori ai inflamaţiei din trombii bogaţi în plachete, explică apariţia revărsatului pleural. Emboliile pulmonare masive, de obicei, nu se însoţesc de revărsat pleural, cu excepţia situaţiilor unor infarcte pulmonare concomitente.

Tabloul clinic poate fi tipic sau necaracteristic. În forma sa tipică se regăsesc: a) semne de tromboză venoasă profundă la membrele inferioare, rar cu alte localizări; b) manifestări sugestive de infarct pulmonar, cu junghi toracic debutat brusc; subfebrilitate, hemoptizie şi imagine radiologică pulmonară sugestivă; c) pleurezie mică sau medie, cu lichid serohemoragic sau serocitrin şi evoluţie regresivă, în 1-2 săptămâni.

Multe revărsate pleurale postembolice au puţine elemente clinice sugestive. Tromboza venoasă profundă (TVP), punctul de plecare al embolismului, poate să nu fie evidentă clinic şi obiectivarea să necesite investigaţii suplimentare (pletismografia de impedanţă, ecografie Doppler, explorare radioizotopică etc.). Frecvent, sunt prezenţi numai factori de risc, caracteristici pentru TVP şi TEP. În special la cardiaci, lipsesc elementele tipice de infarct pulmonar, dar sindromul lichidian pleural apare într-un context clinic evocator de TEP: accese de dispnee şi/sau tahiaritmii atriale neexplicate; hemoptizii mici, repetate, însoţite sau nu de accese de dispnee; insuficienţă cardiacă congestivă recentă sau agravarea nemotivată a unei insuficienţe cardiace; subfebră.

Pleurezia din TEP este în majoritatea cazurilor unilaterală, de volum mediu sau mic; ea poate fi bilaterală, în caz de TEP recurent. Se însoţeşte frecvent de subfebră, durere pleurală, uneori dispnee disproporţionată faţă de volumul revărsatului pleural.

Datele clinice sunt adesea completate de cele radiologice, care pot evidenţia aspecte clasice de infarct pulmonar – unic sau multiplu – la aprox. 50% din pacienţi. În cazul existenţei radiologice, a unui infiltrat pulmonar, sugestiv de IP, revărsatul tinde să fie mai mare şi rezoluţia mai prelungită. Frecvent

însă, semnele radiologice ale embolismului pulmonar mediu sunt nespecifice sau sunt mascate de prezenţa sindromului lichidian pleural.

Diagnosticul pleureziei postembolice se bazează pe contextul clinic de apariţie a revărsatului pleural, pe studiul lichidului pleural şi pe obiectivarea – prin explorări paraclinice – a TEP (ex. radiologic, scintigrafie pulmonară etc.) sau eventual, a trombozei venoase profunde.

Lichidul pleural este exsudat serohemoragic sau serocitrin, bogat în fibrină. În 25% din cazuri, lichidul pleural poate avea caractere de transsudat. Citologia poate fi sugestivă sau necaracteristică. Mai frecvent se găsesc în lichidul pleural eritrocite, între câteva mii şi câteva sute de mii de mm^3; leucocite, predominent polinucleare neutrofile, dar posibil şi multe limfocite în caz de evoluţie mai prelungită; eozinofile, dând aspect de pleurezie cu eozinofile.

Pleurezia din TEP trebuie deosebită de revărsatele pleurale care apar în cadrul evoluţiei insuficienţei cardiace congestive; ele însoţesc insuficienţa cardiacă biventriculară, sunt transsudate, au sediu predilect de partea dreaptă şi urmează evoluţia insuficienţei cardiace.

Evoluţia pleureziei din TEP este bună, cu regresia sau dispariţia revărsatului pleural în 7-14 zile. Revărsatul pleural care progresează sub terapie corectă, trebuie evaluat pentru embolism recurent, infarct infectat, hemotorax secundar tratamentului cu anticoagulante sau pentru un diagnostic alternativ. Când pleurezia apare într-un context de insuficienţă cardiacă congestivă sau de TEP recurent, revărsatul pleural poate avea evoluţie prelungită, cu posibila constituire a unei pahipleurite consecutive.

Tratamentul pleureziei postembolice este similar cu cel al TEP. Se va administra medicaţie anticoagulantă – iniţial cu heparină, apoi cu antivitamine K – minimum 3 luni, în raport cu evoluţia bolii tromboembolice şi persistenţa factorilor de risc trombogeni. Dacă revărsatul pleural creşte sub tratament anticoagulant corect, trebuie luat în considerare hipocoagularea terapeutică şi constituirea unui hemotorax sau recidiva emboliei pulmonare. De regulă nu este necesar tratament antibiotic, cu excepţia situaţiilor când se bănuieşte un tromboembolism septic.

PLEUREZIILE NEOPLAZICE

Revărsatele pleurale de origine neoplazică (tumorală) sunt frecvente la adult şi vârstnic şi ridică deseori probleme spinoase de diagnostic şi de atitudine terapeutică. Ele pot fi prima manifestare a unei neoplazii, semnalează incurabilitatea şi adesea reprezintă primul semn al unei boli recidivate.

Etiologia cea mai frecventă este reprezentată de neoplasmul bronşic, neoplasme de sân şi limfoame. În cancerul bronhopulmonar extins pleurezia serohemoragică este prezentă la aproximativ 1/2 din bolnavi. Ea apare fie datorită extensiei directe la pleură a tumorii, fie prin blocaj limfatic tumoral, la nivelul limfaticelor pleurale, viscerale sau parietale, sau la nivelul ganglionilor mediastinali. Peste 1/2 din bolnavii cu neoplasm de sân diseminat, dezvoltă revăr-

sat pleural malign, unilateral sau bilateral, de obicei în asociaţie cu o limfangită carcinomatoasă pulmonară. Uneori, pleurezia neoplazică în neoplasmul de sân apare la câţiva ani de la tumora iniţială, tratată şi considerată eradicată. Limfoamele maligne şi leucemiile, cu afectarea ganglionilor hilari şi mediastinali, uneori şi cu determinări pulmonare, produc pleurezii, unilaterale sau bilaterale, prin invazia directă a pleurei sau prin obstrucţie limfatică. Şi alte tumori, cu extensie pleuropulmonară pot determina pleurezii neoplazice ca: neoplasmul de ovar, stomac, pancreas, rinichi, prostată, unele sarcoame. La 5-10% din revărsatele pleurale maligne, tumora primară rămâne neidentificată.

Nu toate revărsatele pleurale la bolnavii cu o neoplazie precizată traduc o extensie a acesteia, la pleură sau la ganglionii mediastinali. Pentru aceste revărsate pleurale, unii autori folosesc termenul de revărsate paramaligne. În caz de atelectazie lobară, prin tumoră bronşică sau compresie ganglionară, presiunea pleurală negativă facilitează acumularea de lichid pleural. La fel atelectazia poate fi sediul unei pneumonii, cu revărsat pleural parapneumonic consecutiv. Obstrucţia venoasă la nivelul venei cave superioare şi creşterea presiunii venoase la nivelul pleurei, hipoproteinemia datorită malnutriţiei sau altor factori asociaţi, pot fi responsabili de apariţia unor revărsate pleurale la bolnavii neoplazici. Uneori revărsatele pleurale sunt urmarea tratamentului neoplaziei; terapia cu radiaţii efectuată la nivelul mediastinului poate fi urmată de reducerea marcată a drenajului limfatic la acest nivel şi revărsat pleural consecutiv. Chimioterapia cu metotrexat şi ciclofosfamidă, poate produce pleurezie mică, iatrogenă.

Tabloul clinic este polimorf şi este dependent de gradul de extensie toracică sau sistemică, a tumorii, de volumul revărsatului pleural şi de manifestările specifice ale neoplaziei.

Majoritatea bolnavilor cu revărsat pleural prin cancer bronşic au în principal manifestări clinice dependente de tumora primară şi nu de pleurezie. Existenţa pleureziei poate fi sugerată de agravarea dispneei, de apariţia unei dureri persistente, de tip pleural sau parietal, precum şi de agravarea tusei. Sindromul lichidian, de obicei unilateral, cu volum mediu iniţial, are tendinţa de a creşte rapid şi de a se reface tot rapid după toracocenteza evacuatoare. Pleurezia se poate asocia cu o pericardită lichidiană, uneori cu tamponadă cardiacă. La peste 1/3 din bolnavi, se întâlnesc semne de extensie extratoracică a neoplasmului bronşic (ganglionară, hepatică, osoasă etc.).

Pleureziile din metastazele pleuropulmonare ale altor tumori maligne întrunesc, mai totdeauna, caracteristicile generale ale pleureziilor maligne: lichid serohemoragic, refacere rapidă a exsudatului, masivitatea revărsatului pleural, afebrilitate, uneori sediu bilateral. Sindromul lichidian pleural poate fi manifestarea principală a neoplaziei sau poate fă găsit, în cantitate medie, la examenul clinic general al unui neoplasm extins.

Boala Hodgkin ca şi limfoamele nonhodgkiniene produc pleurezie, unilaterală sau bilaterală, asociată cu pericardită şi adenopatie mediastinală. Rareori determinările pleurale apar ca o manifestare iniţială sau izolată; în majoritatea cazurilor sunt prezente unul sau mai multe elemente clinice sau

de laborator sugestive: febră, adenopatie regională, splenomegalie, hepatomegalie, modificări hematologice etc.

Diagnosticul pleureziilor maligne se bazează pe contextul clinic, datele radiologice pulmonare, examenul lichidului pleural şi biopsia pleurală. Pot fi necesare de asemenea alte explorări, pentru obiectivarea tumorii şi evaluarea extensiei sale toracice sau extratoracice. Diagnosticul este sigur când se găsesc celule maligne în lichidul pleural sau în ţesutul pleural obţinut prin biopsie.

Revărsatele maligne sunt exsudate, dar numai 80% au un raport proteine pleurale/proteine serice >/=0,50. Lichidul pleural este, mai frecvent, hemoragic sau serohemoragic şi mai rar serocitrin sau cu aspect chilos. Un revărsat hemoragic sugerează invadarea tumorală a pleurei, revărsatul seros poate rezulta din obstrucţie limfatică sau atelectazie cu leziune endobronşică. LDH pleural este crescut şi uneori glicopleuria este sub 60 mg/dl. Examenul citologic relevă un număr de eritrocite variabil, între câteva mii şi peste 100 000 mm^3 şi leucocite între 1 000-10 000 mm^3. Celule cu aspect neoplazic pot fi descoperite, în raport cu numărul specimenelor examinate şi experienţa citologistului, la 60-80% din cazuri. Biopsia pleurală creşte posibilitatea de diagnostic pozitiv la 80-90%. În cazul limfoamelor sau al leucemiilor cu determinări pleurale, în lichidul pleural se pot găsi celule Sternberg-Reed, celule limfoide cu aspect malign sau celule leucemice.

Evoluţia pleureziilor neoplazice este gravă, cu refacerea rapidă a revărsatului pleural după toracocenteză şi cu fenomene de restricţie respiratorie progresivă. În majoritatea cazurilor, extensia pericardică, mediastinală, pulmonară sau extratoracică a neoplaziei reprezintă factorul principal al evoluţiei.

Tratamentul unei pleurezii neoplazice poate fi urgent, în cazul insuficienţei respiratorii produse de un revărsat masiv. *Evacuarea a 1 000-1 200 ml lichid pleural* prin toracocenteză poate aduce o ameliorare spectaculoasă, dacă revărsatul pleural este cauza reală a insuficienţei respiratorii. Toracenteza se poate repeta în zilele următoare. La mai puţin de 10% din bolnavi, refacerea revărsatului pleural se face foarte lent. La majoritatea cazurilor, însă, ritmul de refacere a pleureziei este rapid, obligând la căutarea altor soluţii: chimioterapie pe cale generală, iradiere, pleurodesis (realizarea unei simfize pleurale visceroparietală).

Chimioterapia sistemică, cu diverse scheme de tratament, poate fi eficace în pleureziile neoplazice din tumorile chimiosensibile (limfom, carcinom de ovar sau mamar). Rezultatele sunt mai bune, când tumora primară este puţin extinsă şi nu în stadiile tardive, când se instalează rezistenţa la chimioterapie.

Iradierea, în special pe regiunea mediastinală, poate da rezultate în pleureziile din limfoame sau din tumorile care afectează mediastinul, precum şi în chilotoraxul produs prin infiltrarea tumorală a canalului toracic.

Revărsatele pleurale maligne care nu răspund la polichimioterapie şi se refac rapid după toracocenteze repetate, trebuie tratate prin *drenaj pleural* (cu toracotomie şi inserţie de tub de drenaj) urmat de *instilarea intrapleurală de agenţi sclerozanţi* pentru realizarea unei simfize pleurale iatrogene (pleurode-

sis). Se poate încerca această metodă extremă la bolnavii care întrunesc următoarele condiţii:

– dispneea bolnavului este produsă de revărsatul pleural şi nu de limfangită sau metastazele nodulare pulmonare;

– revărsatul pleural are citologie pozitivă şi nu există mase mediastinale ganglionare la TC sau tomografia convenţională;

– speranţa de viaţă a bolnavului este mai mare de câteva luni.

Administrarea intrapleurală de agenţi sclerozanţi trebuie efectuată numai după evacuarea cât mai completă a lichidului şi când s-a obţinut apoziţia suprafeţelor pleurale. Se pot administra intrapleural: tetraciclină (500-1 000 mg), thio-tepa (15-30 mg), fluorouracil (750-1 000 mg), bleomicină (15-30 unităţi).

Rezultatele drenajului pleural şi instilării de agenţi iritanţi sclerozanţi sunt medii şi sunt uneori grevate de complicaţii: închistarea revărsatului pleural, pneumotorax, febră prin medicamente sau complicaţii pulmonare, empiem pleural.

Prezenţa unui revărsat pleural la un bolnav cu neoplasm bronşic nu exclude posibilitatea unei intervenţii chirurgicale, cu rezecţia tumorii primare, deoarece nu toate revărsatele pleurale sunt rezultatul afectării neoplazice a pleurei şi mediastinului. Dacă citologia este repetat negativă şi sunt îndeplinite criteriile bronhoscopice şi radiologice de rezecabilitate a tumorii, atunci se poate încerca o toracotomie exploratorie, urmată de rezecţia tumorii.

PLEUREZII ÎN BOLI DE COLAGEN

Dintre bolile de colagen, lupusul eritematos sistemic (LES), poliartrita reumatoidă (PR) şi scleroza sistemică progresivă pot produce mai frecvent afectări inflamatorii pleurale, de tipul pleuritei fibrinoase sau pleureziei exsudative.

În LES afectarea pleurală este foarte frecventă şi se întâlneşte la 50%-83% din cazuri la necropsie. Rareori prima manifestare a LES este o pleurezie; cel mai frecvent însă revărsatul pleural apare în evoluţia unui LES corect diagnosticat. Pleurezia poate apărea de asemenea în LES indus prin medicamente.

Modificările histopatologice în pleură sunt nespecifice şi constau în infiltrare cu limfocite, celule mononucleare, plasmocite, împreună cu grade variate de fibroză.

Tablou clinic. Exsudatul pleural în cadrul bolii lupice este de obicei mic sau mediu şi unilateral; el poate fi însă bilateral. Afectarea pleurală este sugerată de durere pleurală, febră şi tuse. Examenul obiectiv identifică frecături pleurale şi semnele unui sindrom lichidian mediu sau mic. Pleurezia se poate însoţi de semne de pericardită fibrinoasă sau exsudativă sau de manifestări pulmonare, produse prin vasculită, leziuni infiltrative pulmonare sau infecţie pulmonară. Mai rar, revărsatul pleural este puţin simptomatic şi este descoperit la examenul de rutină, clinic sau radiologic, efectuat la un bolnav cu LES.

Diagnosticul de pleurezie lupică se face pe datele clinico-biologice (însumarea criteriilor de LES), pe examenul lichidului pleural şi pe exclude-

rea altor tipuri etiologice de pleurezii, dezvoltate la un bolnav cu lupus. Se vor căuta criterii de LES, pentru pleureziile evoluând la persoane tinere, fără evidenţa tuberculozei, eventual asociind: artropatii, poliadenopatie, splenomegalie, pericardită, glomerulonefrită, anemie, pancitopenie.

Lichidul pleural este exsudat, serocitrin, uneori serohemoragic sau turbid. Citologia este aproape nespecifică, cu 5 000-15 000 elemente/mm^3, predominent cu polinucleare în faza acută şi cu limfocite - mezotelii în cazul evoluţiei prelungite a exsudatului. În lichidul pleural mai mulţi markeri biologici ajută la precizarea diagnosticului: celule lupice (până la 85% din cazuri), scăderea complementului şi a componentelor sale C3 şi C4 (la aprox. 80% din cazuri), complexe imune crescute, nivel de glucoză normal (>/= 60 mg/dl). Prezenţa de anticorpi antinucleari în lichidul pleural este nediagnostică.

Pleurezia lupică trebuie diferenţiată de pleurezia reumatoidă (tabelul IV), de pleureziile parapneumonice sau tuberculoase, apărând la un bolnav cu LES, precum şi de transsudatul pleural la un bolnav cu LES şi glomerulonefrită şi/sau insuficienţă cardiacă.

TABELUL IV

Elemente comparative în lichidul pleural, în LES şi artrita reumatoidă (AR)

Test	*LES*	*AR*
pH	> 7,2	</= 7,2
Glucoza	normal	< 30 mg/dl
LDH	< 700 ui/l	> 700 ui/l
FR	neg. sau slab pozitiv	intens pozitiv
Ragocite	Absente	Prezente
Celule lupice	Prezente	Absente
C4	Moderat scăzut	Moderat scăzut

LDH = lactico dehidrogenaza; FR = factori reumatoizi

Evoluţia pleureziei lupice este favorabilă, cu dispariţia exsudatului pleural în câteva săptămâni. Sechelele pleurale sunt limitate.

Tratamentul este cel comun al bolii lupice. Dacă manifestarea pleurală este pe primul plan, se va începe cu aspirină (4-6 g/zi) sau alte antiinflamatoare nonsteroidiene. Medicaţia cu corticosteroizi, mai activă, nu are indicaţii decât în lipsa de răspuns la medicaţia antiinflamatorie, în caz de exsudat pleural abundent sau în condiţiile unui LES cu manifestări generale semnificative sau determinări viscerale, evoluând concomitent cu pleurezia.

Poliartrita reumatoidă (PR) se însoţeşte relativ rar de manifestări clinice pleurale, deşi pe studii necropsice determinările pleurale se întâlnesc până la 50% din cazuri. Afectarea pleurală este cea mai frecventă manifestare toracică a PR, deşi un revărsat pleural semnificativ este prezent la mai puţin de 5% din pacienţi. Pleurezia este mai frecventă la bărbaţi, deşi PR este mai frecventă la femei.

Tablou clinic. De regulă, pleurezia apare la un bolnav cu PR activă, seropozitivă, cu evoluţie de câţiva ani. Rareori, spre deosebire de LES, pleurezia este prima manifestare a PR.

Revărsatul pleural, de volum mediu, de obicei unilateral, este puţin simptomatic. Apariţia pleureziei se poate manifesta însă prin subfebră, tuse şi dispnee. La 1/3 din bolnavi coexistă determinări pulmonare reumatoide: fibroză interstiţială difuză – cu aspect reticular, reticulomedular sau „în fagure de miere"; leziuni nodulare granulomatoase – care se pot escava; leziuni infiltrative, expresie a unei pneumonite interstiţiale. Aproape 1/3 din revărsatele pleurale reumatoide se însoţesc cu alte procese pulmonare. Pleurezia se poate asocia, rar, cu pericardită şi cu alte determinări cardiace sau viscerale ale PR.

Diagnosticul de pleurezie reumatoidă se formulează când există asocierea de poliartrită, pleurezie cu evoluţie prelungită, aspecte caracteristice ale lichidului pleural şi elemente de excludere a altor etiologii.

Lichidul pleural în PR este exsudat, serocitrin şi posibil şi serohemoragic. Revărsatele cronice apar opalescente din cauza concentraţiei mari de colesterol (pseudochilotorax). Citologia pleurală este puţin caracteristică: numărul celulelor este de 10 000-20 000/mm^3, predomină polinucleare în faza recentă şi limfocite – mezoteliu, în revărsatele cronice. Se pot găsi aşa – numitele celule – AR (ragocite), dar valoarea lor diagnostică este mică. Tipic glicopleuria este scăzută (sub 30 mg/dl la 80% din pacienţi); nivelele foarte scăzute de glucoză sunt rezultatul unui blocaj selectiv al transportului glucozei în spaţiul pleural şi probabil, unei utilizări a acesteia de celulele mezoteliale, inflamate şi metabolic active. Glicopleuria scăzută se poate întâlni şi în mezoteliom, pleurezia tuberculoasă şi empiem. Mai pot ajuta la precizarea diagnosticului şi alţi parametri biologici în lichidul pleural: complementul total şi C4 scăzute (la aprox. 40% din pacienţi), factorul reumatoid mai mare de 1:320, pH scăzut (acidoza locală), colesterol crescut (în revărsatele pleurale cronice).

Originea reumatoidă a pleureziei poate fi sugerată, de asemenea, de aspectele radiologice de plămân reumatoid, precum şi de demonstrarea unor noduli reumatoizi prin pleuroscopie. Biopsia pleurală arată de obicei aspecte inflamatorii nespecifice, cu excepţia situaţiei în care se efectuează într-un nodul reumatoid pleural.

Evoluţia pleureziei reumatoide este prelungită, uneori pe câteva luni, chiar sub tratament corect.

Tratament. Administrarea de corticosteroizi, în doze medii, pe cale generală, trebuie încercată totdeauna, deşi rezultatele sunt modeste. Corticoterapia poate creşte riscul de empiem pleural. Evacuarea lichidului pleural este necesară în caz de revărsat abundent sau în absenţa răspunsului la tratament.

Repetarea toracentezei poate evita pahipleurita şi decorticarea pulmonară.

PLEUREZII DE CAUZĂ SUBDIAFRAGMATICĂ

Reacţii pleurale fibrinoase sau revărsate exsudative pot apărea într-o mare varietate de boli subdiafragmatice. Conexiunile limfatice transdiafragmatice şi defectele anatomice ale diafragmului explică majoritatea acestor reacţii pleurale.

Astfel, pleurezii în cantitate variabilă pot apărea în: **abcesul subfrenic,**

abcesul hepatic sau splenic, supuraţiile perirenale, în **ruptura esofagiană** sau **după scleroterapia varicelor esofagiene,** după **chirurgie abdominală** (stomac, căi biliare, splină etc.), rareori **post partum,** mai frecvent în **pancreatitele acute şi cronice.** O parte din pleurezii sunt septice, cu aspect de empiem pleural acut; în alte cazuri exsudatul pleural este abacterian, cu aspect serocitrin sau opalin şi cu citologie predominant cu polinucleare, ca în pleurezia parapneumonică. Determinarea pleurală poate fi puţin simptomatică, identificându-se numai prin examen clinic minuţios sau examen radiologic; alteori, sindromul lichidian pleural este pe prim plan şi afecţiunea subdiafragmatică este descoperită în cursul cercetărilor efectuate pentru stabilirea etiologiei unei pleurezii insolite.

Tratamentul acestor tipuri de pleurezii vizează în primul rând tratamentul specific al afecţiunilor subdiafragmatice (tratament antibiotic, drenaj, rezolvare chirurgicală radicală etc.). Este adesea necesară adăugarea unei medicaţii antiinflamatorii şi evacuarea exsudatului prin toracocenteză. Când evoluţia exsudatului este prelungită, în caz de micropurulenţă, chiar aseptică, sau dacă lichidul pleural are pH sub 7,20 şi glucoza sub 60 mg/dl, este indicată pleurotomia şi drenajul pleural.

Pleurezia de origine pancreatică reprezintă o formă specială de afectare pleurală, datorită patogenezei sale şi relativei specificităţi a testelor de diagnostic.

Cauza apariţiei *pleureziei* este acţiunea directă a enzimelor de origine pancreatică, în principal a amilazei, dar şi a tripsinei, colagenazei, elastazei, asupra seroasei pleurale. Enzimele ajung în pleură direct prin hiatusul esofagian sau pe cale limfatică transdiafragmatică, şi produc vasodilataţie, edem, creşterea permeabilităţii capilare şi formarea consecutivă de exsudat bogat în enzime. Mai pot fi luate în discuţie şi alte mecanisme: transfer de lichid de ascită via un defect diafragmatic, prezenţa unei fistule între un pseudochist pancreatic şi spaţiu pleural, deplasarea de lichid retroperitoneal în mediastin şi mediastinită consecutivă.

În pancreatita acută, revărsatul pleural este de obicei mic şi localizat de partea stângă; manifestările sale clinice sunt mascate de durerile abdominale. Diagnosticul este confirmat prin puncţie pleurală şi analiza lichidului, care este exsudat, cu citologie predominant neutrofilică şi nivel de amilază mai mare decât amilaza serică.

Pleurezia din pancreatita cronică sau pseudochisturi tinde să fie importantă ca volum şi să se reacumuleze după toracenteză. Ea se poate asocia cu pericardită exsudativă. Adesea lipseşte istoricul de boală pancreatică (deşi majoritatea pacienţilor sunt alcoolici) şi pleurezia apare iniţial ca fără etiologie evidentă. În contrast cu pancreatita acută, nivelul amilazei în lichidul pleural este de câteva ori mai mare decât nivelurile serice.

Diagnosticul pleureziei pancreatice se bazează pe date clinice şi radiologice, pe examenul lichidului pleural şi pe obiectivarea afectării pancreatice, cu ajutorul ecografiei sau tomografiei computerizate. Creşterea importantă a

amilazei în lichidul pleural şi excluderea amilazei de origine salivară, reprezintă un element diagnostic decisiv. Când valorile amilazei pleurale de origine pancreatică depăşesc 10 000 U Somogy/ml se va lua în discuţie existenţa unui pseudochist pancreatic.

Evoluţia pleureziei este, în general, favorabilă, cu resorbţia lichidului în câteva săptămâni odată cu rezolvarea pancreatitei. Persistenţa revărsatului pleural sugerează un abces pancreatic sau un pseudochist pancreatic. Tratamentul cu antiemezime, pe cale locală sau generală, nu pare a fi eficace. Se pot utiliza antiinflamatoare nesteroidiene şi antibiotice cu spectru larg.

Scleroterapia varicelor esofagiene şi **perforaţia esofagului** (după dilataţii, endoscopie sau ruptură spontană) se pot însoţi de un exsudat pleural.

Scleroterapia pentru terapia hemoragiilor variceale produce un revărsat pleural în aproape 50% din cazuri. Acesta se poate asocia cu mediastinită, atelectazie sau infiltrate pulmonare. Incidenţa revărsatului pleural se corelează cu cantitatea de sclerozant injectat; apariţia sa este secundară pleuritei mediastinale produse de sclerozant.

Pleurezia este în cantitate mică, se poate localiza în stânga, dreapta sau bilateral, este tranzitorie şi nu necesită o terapie specifică.

În perforaţia esofagiană, tipul revărsatului pleural depinde de gradul perforaţiei şi de timpul când se evaluează caracterele exsudatului pleural. Precoce, când s-a produs perforaţia mediastinală, exsudatul pleural este steril, cu amilaza la valori normale, pH normal, iar în citologie predomină polinucleare. Odată ce pleura mediastinală a fost depăşită, revărsatul pleural conţine valori mari de amilază salivară, pH scade rapid (aprox. 6,00) şi lichidul se poate suprainfecta cu anaerobi orali.

PLEUREZII CU ETIOLOGIE RARĂ

În afara pleureziilor tuberculoase, a celor parapneumonice, neoplazice şi postembolice, revărsate pleurale exsudative pot apărea într-o mare varietate de boli.

1. **Reumatismul articular acut (RAA)** determină rar, în special la copii, o pleurezie de volum moderat sau mic, unilaterală sau chiar bilaterală. Aceasta se asociază frecvent cu pericardită, alte semne de cardită sau leziuni de pneumonită, în cadrul unui tablou clinic sever de RAA.

Exsudatul pleural este serocitrin, are o mare cantitate de fibrină şi o citologie necaracteristică, cu polinucleare, mezotelii şi limfocite.

El trebuie diferenţiat de transsudatul pleural care apare în carditele reumatismale severe, prin insuficienţă cardiacă. Evoluţia pleureziei este favorabilă, cu resorbţie rapidă completă, sub tratamentul RAA, de preferinţă cu corticosteroizi.

2. **Sarcoidoza**, boală granulomatoasă multisistemică produsă, foarte probabil prin mecanism imun, se însoţeşte la 1%-12% din pacienţi de o afectare pleurală. Interesarea pleurală poate fi de tip îngroşare pleurală (pahipleurita), revărsat pleural şi pneumotorax spontan.

Revărsatul pleural pare rar la începutul bolii; este mai frecvent în stadiul cronic al său, când sunt prezente leziuni pulmonare extensive. Este de obicei în cantitate mică-moderată şi poate fi uni- sau mai rar bilateral. Afectarea pleurală este de tipul unei pleurite granulomatoase necazeificante, însoţită de revărsat pleural, mai frecvent exsudat, dar posibil şi transsudat.

Citologia este predominent limfocitară, ca în pleurezia tuberculoasă de care trebuie diferenţiată prin teste cutanate (PPD), culturi din lichidul pleural sau biopsie pleurală.

Prezenţa unui revărsat pleural la un pacient cu sarcoidoză trebuie interpretat cu prudenţă, întrucât alte cauze decât sarcoidoza (pleurezie parapneumonică, neoplazică, tuberculoasă etc.) sunt, cel mai frecvent, la originea pleureziei.

Tratamentul pleureziei din sarcoidoză se face cu glucocorticoizi, pe cale generală.

3. **Sindromul postinfarct (Dressler) şi sindromul postcardiotomie** asociază, la câteva săptămâni după un accident coronarian acut sau o intervenţie chirurgicală cardiacă, febră, dureri toracice, pleurezie, pericardită şi posibil pneumonită. Pot fi pe prim plan pericardita sau pleurezia. Exsudatul pleural este, de obicei mic, localizat în stânga, dar în 1/3 din cazuri poate fi bilateral. Aspectul lichidului este serocitrin sau serohemoragic şi celularitatea sa este necaracteristică, de inflamaţie acută (polinucleare, limfocite, mezotelii). Evoluţia sa este rapid regresivă – ca de altfel şi a pericarditei – sub tratament cu aspirină sau cu alte antiinflamatoare nonsteroidiene. În cazurile severe, este necesară corticoterapie de scurtă durată (1-3 săptămâni), dar cu posibil risc de recidivă.

Diagnosticul afecţiunilor semnalate se va formula pe baza elementelor clinico-biologice caracteristice, după excluderea recidivei de infarct miocardic, insuficienţei cardiace, tromboembolismului pulmonar şi pneumoniei bacteriene.

Patogeneza sindromului postinfarct, ca şi a celui postcardiotomie, este considerată imună. Detectarea unor titruri mari de anticorpi antimiocard ar constitui dovada mecanismului imun. Nivelul de anticorpi antimiocard ar fi mai mare în lichidul pleural decât în ser.

4. Exsudate pleurale acute sau cronice, unilaterale sau bilaterale, de obicei în cantitate mică, pot apărea în **hipersensibilizarea la medicamente**, ca de exemplu: nitrofurantoin, methisergid, bromcriptină, procarbazină, metotrexat, amiodarone. De asemenea, lupusul indus prin medicamente (hidralazină, procainamidă, difenilhidantoină) poate produce o pleuropericardită tranzitorie.

Reacţia pleurală la medicamente se însoţeşte adesea de modificări pulmonare infiltrative, interstiţiale, produse probabil prin mecanism imun. Exsudatul pleural are polinucleare neutrofile, limfocite şi multe eozinofile.

Regresia modificărilor pleurale şi/sau pulmonare se realizează relativ rapid după suspendarea medicamentului incriminat. Se poate folosi corticoterapie pe cale generală, în cură scurtă.

5. **Pneumonia de iradiere** se însoţeşte, uneori, de apariţia unui exsudat pleural, de aceeaşi parte cu pneumonia. Revărsatul pleural este în cantitate mică sau medie, puţin simptomatic. Pe primul plan, de obicei, sunt mani-

festările pneumonitei de iradiere, cu tuse, dispnee, subfebrilitate şi modificări radiologice cu aspect infiltrativ sau reticulonodular.

Pleurezia postiradiere apare mai ales după iradierea neoplasmelor de sân, tumorilor pulmonare sau limfoamelor mediastinale; în acest context este foarte important să se diferenţieze pleurezia neoplazică de reacţia pleurală la iradiere. Examenul citologic al lichidului pleural şi biopsia pleurală, alături de datele clinice şi radiologice, ajută la clarificarea etiologiei revărsatului pleural.

6. **Uremia.** Aproximativ 3% din bolnavii cu uremie dezvoltă o pleurită fibrinoasă sau pleurezie. Pleurezia poate coexista cu pericardita. Febra, durerea toracică, tusea şi dispneea însoţesc frecvent complicaţia pleurală.

Revărsatul pleural este exsudat, serohemoragic sau franc sanguinolent; este de obicei unilateral şi de volum mediu, deşi poate fi şi important. Ca şi pericardita, pleurita şi pleurezia sunt regresive prin dializă.

Pleurezia uremică trebuie diferenţiată de revărsatul pleural care se găseşte regulat la bolnavii cu dializă peritoneală pentru insuficienţă renală cronică. Aceasta apare în aprox. 48 ore de la începerea dializei peritoneale şi rezultă din transferul rapid de lichid din peritoneu în cavitatea pleurală. Uneori revărsatul pleural este important şi devine simptomatic (dispnee). Toracenteza arată un lichid pleural care se aseamănă cu dializatul. Proteinele în lichid sunt < 1 g/dl şi concentraţia glucozei între 300-400 mg/dl, elemente semnificative pentru diagnostic. Drenajul lichidului din peritoneu asigură şi eliminarea revărsatului pleural. Tratamentul eficace, pe termen lung, al revărsatului pleural îl constituie schimbarea spre hemodializă.

Diagnosticul diferenţial al pacienţilor care dezvoltă un revărsat pleural în perioada hemodializei trebuie să ia în discuţie, mai frecvent: insuficienţa cardiacă, pleurezia parapneumonică, pleurezia tuberculoasă.

7. **Sindromul Meigs** asociază o tumoră ovariană solidă, de obicei benignă, ascită şi revărsat pleural. Ascita se produce în aproape 40% din tumorile ovariene, dar numai 3% din acestea se asociază cu revărsat pleural.

Examenul fizic şi radiologic obiectivează revărsatul pleural, mai frecvent în dreapta şi uneori bilateral, în cantitate medie sau chiar mare. Revărsatul pleural este mai frecvent exsudat, dar poate fi transudat; citologia sa este mixtă, predominent limfocitară şi fără celule maligne. Compoziţia lichidului pleural şi a celui de ascită este similară, sugerând că primul rezultă prin migrare transdiafragmatică.

Singurul tratament eficace, atât al pleureziei, cât şi al ascitei în sindromul Meigs, este cura chirurgicală a tumorii.

TIPURI SPECIALE DE REVĂRSATE PLEURALE

Pleurezia cu eozinofile este o entitate citologică şi etiologică de revărsat pleural. Ea se defineşte printr-o proporţie de eozinofile în exsudatul pleural de minim 10%.

Condiţiile etiologice în care apare pleurezia cu eozinofile, cuprind două grupe de afecţiuni: a) boli care asociază revărsat pleural cu eozinofile şi eozi-

nofilie sanguină; b) boli cu revărsat pleural cu eozinofile, fără eozinofilie sanguină (tabelul V).

TABELUL V

Etiologia pleureziilor cu eozinofile

Însoțită de eozinofilie sanguină	*Fără eozinofilie sanguină*
Sindrom Löffler	TEP
Periartrită nodoasă	Neoplasm bronșic
Chist hidatic pulmonar sau extratoracic	Traumatism toracic
Limfom Hodgkin	Pneumonie bacteriană
	LES
	PR
	Micoze
	Reacție la medicamente

Dintre condițiile etiologice comune ale pleureziei cu eozinofilie lipsește tuberculoza pleurală care, cu totul excepțional, poate determina acest tip de revărsat pleural.

Cauzele apariției eozinofilelor în exsudatul pleural sunt neprecizate. Sunt probabil implicate mecanisme imunologice locale și generale. Proteine străine, ca de exemplu antigenul hidatic, sau complexe imune la nivel pleural, ar stimula acumularea sau producerea locală de eozinofile. Un produs proteic sau glicoproteic din stroma eritrocitelor ar avea un efect similar, explicând astfel eozinofilia pleurală în cadrul unor revărsate pleurale serohemoragice sau hemoragice (traumatism toracic, infarct pulmonar, neoplasm bronșic).

Diagnosticul etiologic al pleureziei cu eozinofile comportă, adesea, explorări complexe clinice, biologice, biopsice.

Tratamentul nu conține elemente speciale, în afara tratamentului etiologic al revărsatului pleural.

Pleurezia cu colesterol este o varietate de revărsat pleural, în care exsudatul are aspect gălbui, pseudochilos și conținut bogat în colesterol, în medie peste 1 000 mg%. Acumularea de colesterol în lichidul pleural apare în exsudatele pleurale inflamatorii cronice, în special datorate tuberculozei sau poliartritei reumatoide.

Tabloul clinic nu are nimic caracteristic, majoritatea bolnavilor fiind asimptomatici datorită evoluției cronice a revărsatului pleural. Pleurezia este unilaterală, fără semne clinice sau radiologice distincte, în afară de îngroșarea pleurală produsă de inflamația cronică pleurală și de eventuale calcificări.

Lichidul pleural este un exsudat gros, galben, de aspect pseudochilos, cu un număr variabil de leucocite neutrofile și o abundență de cristale de colesterol. Concentrația colesterolului în lichidul pleural variază între 150-4 500 mg% și scade după evacuări repetate. Trigliceridele sunt în concentrație joasă, sub 50 mg/dl. Originea colesterolului din exsudatul pleural este probabil din celulele inflamatorii, în special leucocitele degenerate.

Diagnosticul pleureziei cu colesterol implică evidenţierea concentraţiei ridicate de colesterol sau prezenţa cristalelor de colesterol în lichidul pleural, precum şi stabilirea etiologiei bolii de bază.

Tratamentul optim comportă toracotomie şi decorticare pleurală, precum şi tratamentul etiologic al bolii de bază. Toracentezele repetate pot reduce concentraţia colesterolului din revărsatul pleural, dar nu realizează reexpansiunea plămânului colabat cronic.

Chilotoraxul este un revărsat pleural produs prin acumularea de chil (limfă), în cavitatea pleurală, ca urmare a unei afectări a canalului toracic sau a colateralelor sale.

Canalul toracic îşi are originea în spaţiul retroperitoneal, la nivelul cisternei limfatice (reper vertebra L_2) şi el urcă în mediastinul posterior, între aortă şi esofag, până la vărsarea în sistemul venos, la joncţiunea între vena jugulară internă stângă şi subclavie. Volumul chilului este de 1500-2000 ml pe zi, dar fluxul său creşte în cadrul alimentaţiei bogate în grăsimi. Chilul are aspect lăptos, opalescent şi conţine chilomicroni, trigliceride, fosfolipide şi colesterol. Afectări ale canalului toracic, cu sediu variabil, se însoţesc frecvent de chilotorax.

Etiologia chilotoraxului este variată şi include cauze congenitale, traumatice şi obstructive (tabelul VI). Cauzele congenitale sunt extrem de rare, astfel încât principalele etiologii rămân chilotoraxul traumatic (aprox. 30%) şi cel netraumatic (aprox. 70%). Chilotoraxul medical este realizat în aprox. 50% din cazuri de limfoame maligne, iar restul de cancere metastatice; în 15% din cazuri chilotoraxul rămâne idiopatic.

În afecţiunile medicale, chilotoraxul se realizează printr-o combinaţie de obstrucţie, fisură sau perforare a canalului toracic sau colateralelor sale importante.

Tabloul clinic este diferit în chilotoraxul traumatic sau netraumatic.

TABELUL VI

Etiologia chilotoraxului

Chilotorax congenital
- Absenţa sau atrezie canal toracic
- Traumatism al canalului toracic la naştere

Chilotorax traumatic
- Traumatisme toracice închise, asociate cu hiperextensia coloanei toracice sau fracturi vertebrale
- Plăgi penetrante la gât şi torace
- Chirurgia esofagului
- Chirurgie cardiovasculară cu mobilizarea arcului aortic sau arterei subclavii stângi

Chilotorax obstructiv (de cauză medicală)
- Limfoame mediastinale
- Metastaze ganglionare mediastinale (în special neoplasm bronşic)
- Boli granulomatoase mediastinale (tuberculoză, histoplasmoză) - Limfadenopatii de cauză diversă
- Tromboză de venă subclavie stângă
- Ciroză hepatică
- Insuficienţă cardiacă congestivă severă
- Idiopatic (probabil traumatism minor prin tuse sau vărsătură).

În cadrul chilotoraxului obstructiv-netraumatic, acumularea de lichid pleural se face progresiv şi dispneea, în raport cu volumul revărsatului, poate constitui singura manifestare clinică a afecţiunii. Chilotoraxul traumatic se instalează după o perioadă de latenţă de zile sau săptămâni, adesea cu dureri toracice, subfebră şi dispnee.

Afectarea canalului toracic deasupra vertebrei T_5 produce de obicei un chilotorax drept, pe când leziunile sub acest nivel duc la constituirea unui revărsat stâng. Chilotoraxul poate fi însă şi bilateral, atât prin cauze traumatice, cât şi obstructive. Volumul revărsatului pleural în chilotorax este important şi toracenteza evacuatoare nu reduce ritmul reformării lichidului. După toracenteze repetate, independent de boala de bază, apar slăbire, denutriţie şi limfopenie, prin pierderea unor mari cantităţi de proteine, grăsimi, vitamine liposolubile şi electroliţi, conţinute în revărsatul chilos.

Diagnosticul chilotoraxului se face prin toracenteză, care pune în evidenţă un lichid lăptos, gros, alcalin şi fără miros. Prin aspectul lichidului, chilotoraxul se poate confunda cu un empiem cronic sau cu un revărsat pleural cu colesterol. Empiemul poate fi exclus prin centrifugarea lichidului şi examinarea supernatantului, care rămâne clar în empiem (turbiditatea este datorită resturilor celulare). Revărsatul pleural din chilotorax este exsudat, are un conţinut de proteine peste 3 g‰, citologie cu predominenţa limfocitelor, glucoză pleurală similară cu cea serică şi pH> 7,40; concentraţia în grăsimi este ridicată (între 400 mg şi 5 000 mg/dl). Grăsimile din revărsatul chilos sunt chilomicroni, trigliceride (peste 110 mg/dl), cantităţi mici de colesterol şi fosfolipide.

Atât pentru chilotoraxul nontraumatic, cât şi în cel traumatic, diagnosticul trebuie completat cu stabilirea etiologiei sale şi dacă este necesar cu sediul afectării canalului toracic.

Tratamentul chilotoraxului nontraumatic necesită în primul rând stabilirea cauzei sale. În cazul unui limfom sau unei neoplazii, se va efectua iradierea mediastinului sau polichimioterapie sistemică cu rezultate favorabile la mai mult de jumătate din cazuri. Toracentezele se vor face numai de necesitate, eventual asociate cu administrarea de tetraciclină intrapleural, pentru a obţine o simfiză pleurală.

În chilotoraxul traumatic, se încearcă iniţial un tratament conservator de câteva săptămâni, în speranţa închiderii spontane a fistulei limfatice. Este indicat în această perioadă: repaus la pat, dietă săracă în grăsimi sau alimentaţie parenterală (pentru a reduce fluxul canalului toracic), toracenteze mici, de necesitate, eventual drenaj pleural. Dacă după perioada de tratament conservator, ritmul de refacere a chilotoraxului nu se reduce în mod semnificativ, este indicată toracotomia cu ligatura canalului toracic, după precizarea limfografică a locului rupturii acestuia.

TUMORILE PLEUREI

Cele mai frecvente tumori pleurale sunt cele *metastatice;* tumorile *primare* sunt rare şi frecvent sunt confundate cu cele ale plămânului.

Tumorile primare ale pleurei îşi au originea în mezoteliul pleurei parietale sau viscerale şi sunt clasic împărţite în mezoteliom fibros localizat şi mezoteliom malign difuz. Forma localizată are structură – cel mai frecvent – de fibrom şi foarte rar de fibrosarcom. Forma difuză, totdeauna malignă, are structură histologică relativ variată.

Mezoteliomul fibros localizat este o tumoră localizată, bine încapsulată, de mărime variată, ataşată de pleura parietală sau viscerală. Structura sa histologică este predominant fibroasă, acelulară, cu mase de colagen, dar în aceeaşi formaţiune se pot găsi zone cu marcată celularitate şi necroză.

Mezoteliomul localizat este de obicei asimptomatic, descoperindu-se cu ocazia unui examen radiologic pulmonar întâmplător; uneori bolnavii au simptome nespecifice ca tuse, durere pleurală sau chiar dispnee, dacă tumora este voluminoasă. Revărsatul pleural, exsudat, apare foarte rar la aprox. 10% din cazuri. Bolnavii pot dezvolta osteoartropatie hipertrofică sau numai hipocratism digital, situaţii care conduc la un diagnostic eronat de carcinom bronşic. Unii bolnavi pot avea hipoglicemie, considerată ca un sindrom paraneoplazic. Examenul radiologic identifică o opacitate densă, bine delimitată, ovoidă, situată lateral sau la nivelul unei fisuri pleurale. Diagnosticul se precizează cu ocazia unei toracotomii exploratorii, efectuată pentru o tumoră toracică localizată.

Rezecţia chirurgicală a tumorii este aproape totdeauna posibilă, ea este urmată de dispariţia manifestărilor de osteoartropatie hipertrofică. Recidiva tumorii impune reluarea examenului histologic, dar şi mezoteliomul benign, fibros, poate recidiva.

Mezoteliomul malign difuz este forma cea mai frecventă de tumoră pleurală primară.

Din punct de vedere etiologic se acceptă că apariţia mezoteliomului malign pleural este legată de expunerea profesională la asbest. Relaţia expunerea la asbest – dezvoltarea tumorii este lungă, între 20-40 ani, ceea ce face ca relaţia patogenetică să rămână ignorată.

Mezoteliomul difuz se dezvoltă ca o tumoră malignă: ea creşte, invadează spaţiul pleural şi antrenează formarea unui revărsat pleural, frecvent hemoragic. Creşterea tumorii duce la obliterarea spaţiului pleural şi eventual la închistarea revărsatului pleural. Extensia neoplaziei se face la peretele toracic, pericard, pleura contralaterală şi plămânul subiacent. Metastazarea pe cale hematogenă şi limfatică este frecventă, afectând predominant ganglionii hilari şi mediastinali, peritoneul, ficatul şi osul. Mezoteliomul peritoneal poate coexista ca un element al extensiei tumorii sau ca o leziune aparent independentă.

Aspectele histologice ale mezoteliomului malign sunt variate: se descriu 4 tipuri: tubulopapilar, sarcomatos, nediferenţiat poligonal şi mixt.

Tipul tubulopapilar este cel mai frecvent şi se aseamănă cu un adenocarcinom metastatic de plămân, prostată, stomac, ovar sau mamar. Uneori diferenţierea sa de adenocarcinomul metastatic se face cu extremă dificultate.

Tabloul clinic al mezoteliomului difuz este asemănător cu al unei neoplazii pulmonare. Bolnavii sunt mai totdeauna simptomatici, au dureri toracice,

tuse, uneori hemoptizii, febră şi pierdere ponderală. Majoritatea bolnavilor au de asemenea un revărsat pleural cu caractere neoplazice, sau un hemitorace imobilizat prin îngroşare pleurală neoplazică, care oblitereaza spaţiul pleural şi tracţionează mediastinul de partea tumorii. În evoluţia mezoteliomului pleural, pot apărea şi semne de revărsat pericardic şi/sau peritoneal.

Diagnosticul se face pe baza examenului radiologic, examenului lichidului pleural şi biopsiei pleurale.

Radiografia toracică sau mai bine tomografia computerizată pot releva o masă omogenă, situată parietal sau periferic, continuă cu pleura, cu marginile interioare festonate şi imprecise; pot fi prezente leziuni litice costale de vecinătate, element care întăreşte suspiciunea de neoplazie. Aspectul cel mai frecvent însă este cel de revărsat pleural masiv, cu grade variate de extensie (infiltrare) în parenchimul pulmonar sau în mediastin, vizibile după evacuarea lichidului.

Lichidul pleural este exsudat, serohemoragic sau mai rar citrin, cu LDH crescut şi citologie mixtă. Se pun în evidenţă frecvent mezotelii pleurale, în placarde, cu aspect atipic, dar aspectul histologic poate preta la confuzii, având în vedere marea varietate histologică a mezoteliomului pleural. Biopsia pleurală prin puncţie transtoracică şi mai bine biopsia chirurgicală constituie metode de elecţie pentru diagnostic.

Tratamentul este de excepţie chirurgical, cu rezecţia totală a tumorii. În practică, mezoteliomul malign difuz se tratează ca un revărsat neoplazic pleural, prin evacuări repetate, eventual chimioterapie generală sau realizarea unei simfize pleurale prin administrare locală de substanţe sclerozante.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

CONNORS A.F., ALTOSE M.D. – Pleural inflammation and pleural effusion – În „Textbook of pulmonary diseases" Ed. Baum G.L., Wolinsky E, Fifth Edition, Little-Brown, 1994.

LIGHT R.W. – Pleural Diseases 3-rd ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1995.

LIGHT R.W. – Disorders of the pleura, mediastinum and diaphragm – În „Harrison's Principles of Internal Medicine" Ed. Fanci, Braumwald et al., 14-th Edition, McGraw-Hill, 1998.

SAHN S.A. – Management of complicated parapneumonic effusions. Am. Rev. Resp. Dis., 1993, 148, 813.

SAHN S.A. – Diseases of the pleura and pleural space in: Textbook of pulmonary diseases. Ed. by: Baum G.L., et al, sixth edition Lippincott – Raven, 1998.

WALKER-RENARD P.B. et al. – Chemical pleurodesis for malignant pleural effusion, Ann. Intern. Med., 1994, 56, 120.

CAPITOLUL XVIII

PLEUREZIA TUBERCULOASĂ

Prof. Dr. I.P. STOICESCU

Definiţie 503
Epidemiologie 503
Etiopatogenie 503
Morfopatologie 504
Tablou clinic 505
Examene paraclinice 506
Diagnostic 509
Evoluţie 510
Tratament 513
Bibliografie selectivă 514

Definiţie. Pleurezia tuberculoasă este definită ca acumulare de lichid în cavitatea pleurală ca rezultat al localizării de leziuni specifice tuberculoase la acest nivel; ea reprezintă cea mai frecventă determinare pe seroase a tuberculozei.

Epidemiologie. Studii epidemiologice subliniază scăderea remarcabilă a incidenţei pleureziei tuberculoase în ţara noastră, de la 36,0 %ooo în 1960 la 6,80 %ooo în 1998. Ponderea pleureziei bacilare, ca manifestare a tuberculozei aparatului respirator se situează în jur de 11%. La vârste mai înaintate etiologia tuberculoasă scade în favoarea celei neoplazice.

Referitor la repartiţia pe sexe, raportul este de 2/1 în favoarea sexului masculin.

Procentul confirmării etiologiei tuberculoase când se practică de rutină puncţie-biopsie este de peste 88%. Nivelul endemiei tuberculoase, diferit de la o regiune la alta, influenţează frecvenţa pleureziei tuberculoase, între ele fiind o relaţie de directă proporţionalitate.

ETIOPATOGENIE

Sub aspect etiopatogenetic, pleurezia tuberculoasă trebuie considerată în special, ca o manifestare a tuberculozei adultului. Este cel mai frecvent întâlnită la adultul tânăr, când poate constitui revelaţia unei *primoinfecţii*. Frecvenţa pleureziei ca manifestare a primoinfecţiei tardive este de aprox. 20%. Cu cât vârsta la care apare pleurezia este mai mare, cu atât etiologia tuberculoasă este mai puţin probabilă. Coexistenţa cu determinări pulmonare ac-

tive sau inactive impune eticheta de pleurezii tuberculoase „de însoţire“, aparţinând *stadiului secundar.*

Calea de pătrundere a germenilor la nivelul pleurei este fie hematogenă, fie limfatică, fie prin contaminare sau chiar deversare de conţinut cazeos de la un focar subpleural.

Studii mai vechi şi mai recente au demonstrat, de asemenea, că singură prezenţa bacililor tuberculoşi în cavitatea pleurală nu determină formarea epanşamentului decât dacă la nivelul pleurei s-a instalat hipersensibilitatea.

Prezenţa la nivelul pleurei în majoritatea cazurilor de leziuni cu aspect miliar, fapt relevat de mijloacele de investigaţie, justifică în parte incriminarea ca principal mecanism patogenic diseminarea hematogenă. În acelaşi sens pledează şi paucibacilaritatea lichidului pleural, apariţia unor focare nodulare în zonele apicale pulmonare (în timpul sau imediat după pleurezie), precum şi frecvenţa cu care, simultan cu pleurezia, puncţia hepatică evidenţiază foliculi tuberculoşi.

Diseminarea hematogenă pare a nu constitui singurul mecanism patogenic al constituirii pleureziei serofibrinoase. Drenajul limfatic care se realizează către pleura parietală poate realiza embolizarea vaselor limfatice cu bacili tuberculoşi şi crearea de granuloame cu aspect miliar.

Evoluţia în peste 90% din cazuri unilaterală şi în general favorabilă, fără dezvoltarea, cel puţin clinică simultană a altor localizări, constituie numai o parte din contraargumentele aduse mecanismului hematogen.

Studiile anatomopatologice, precum şi tomografia computerizată au demonstrat existenţa unor focare cazeoase mici, subpleurale, în timpul dezvoltării pleureziei tuberculoase, focare neevidenţiate de către radiologia convenţională, dar care constituie foarte probabil prin ruperea lor sursa cea mai frecventă de bacili pentru cavitatea pleurală.

Leziunile miliariforme de la nivelul pleurei s-ar explica prin capacitatea structurilor pleurale de a fagocita bacilii, realizând însămânţări multiple, asemănătoare cu cele determinate de diseminarea hematogenă.

Riscul de a face o tuberculoză pulmonară după un interval de 2-5 ani în cazul în care o pleurezie nu a fost tratată corect este cuprinsă între 25% şi 50%.

Pleurezia care aparţine stadiului secundar al ftiziei recunoaşte în special un mecanism de diseminare din aproape în aproape şi eventual deversare de conţinut cazeos în cavitatea pleurală.

MORFOPATOLOGIE

Elementul morfopatologic principal este constituit de *foliculul tuberculos,* care este însoţit de o reacţie inflamatorie pleurală importantă.

Aspect macroscopic. Vizualizarea cavităţii pleurale permite evidenţierea a numeroase granulaţii gri-albicioase, repartizate uniform pe toată pleura, cu localizare foarte netă în şanţul costovertebral. Frecvent apar bride şi aderenţe. În stadii mai avansate, modificările îşi pierd din specificitate apărând reacţii inflamatorii congestive, cu depozite fibrinoase importante, uneori hemoragice.

Proliferarea straturilor pleurale formează neomembrane cu structură granulomatoasă specifică, care ulterior se transformă fibros.

Lichidul din cavitatea pleurală este serocitrin, mai rar hemoragic.

Microscopic. Pleura apare în bună parte denudată, prin distrugerea stratului mezotelial. Stratul conjunctivo-vascular submezotelial apare hiperemiat şi acoperit cu depozite de fibrină. În corionul subseros se găseşte ţesut de granulaţie şi formaţiuni gigantofoliculare, în general necazeificate.

La nivelul plămânului, juxtapleural, se pot evidenţia leziuni active tuberculoase.

Vindecarea se poate realiza prin resorbţia lichidului, cu posibilitatea de *restitutio ad integrum*. Denudarea mezoteliului pleural, dezvoltarea ţesutului de granulaţie şi depozitele de fibrină sunt cauzele frecvente ale formării pahipleuritei sau/şi aderenţelor pleurale.

Pahipleuritele constituite influenţează funcţia respiratorie prin tulburările de distensibilitate pulmonară; ele pot fi de asemenea cauza dezvoltării unei fibroze interstiţiale parenchimatoase pulmonare şi a bronşiectaziilor.

În tabelul I sunt rezumate principalele aspecte morfopatologice.

TABELUL I

Aspecte morfopatologice

Macroscopic	– lichid serocitrin – granulaţii gri–albicioase miliariforme – bride şi aderenţe – depozite de fibrină – reacţie inflamatorie – rar reacţie hemoragică – neomembrane
Microscopic	– pleură denudată – hiperemie strat submezotelial – depozite de fibrină – foliculi gigantoepitelioizi ± cazeificare centrală
Evoluţie	– *restitutio ad integrum* – ţesut de granulaţie + fibrină → pahipleurită – aderenţe → fibroză pleurogenă → bronşiectazii

TABLOU CLINIC

Se admite că *debutul* pleureziei tuberculoase este în general acut, dar la aproximativ 30% din cazuri se întâlneşte un debut *insidios*. În această ultimă situaţie, simptomatologia se reduce la dureri toracice de intensitate medie, eventual fatigabilitate, inapetenţă, tuse seacă şi scădere în greutate. Debutul *subacut* sau insidios este cu atât mai frecvent cu cât vârsta la care apare pleurezia este mai înaintată.

Cel mai frecvent, manifestările *acute* sunt precedate de o perioadă de astenie, subfebrilitate, fatigabilitate, tuse seacă, scădere în greutate, diminuarea apetitului, constituind aşa-zisa „fază de impregnare bacilară".

Durerea (junghiul), iniţial puternică, are tendinţa la diminuare odată cu acumularea lichidului; ea are toate caracterele durerii pleurale: modificare cu respiraţia, tusea şi poziţia. Pacienţii pot adopta o poziţie antalgică, spre partea bolnavă, pentru a reduce mişcările costale. Pentru aceleaşi motive pacienţii preferă să se culce pe partea bolnavă.

Febra, constant întâlnită în cazul debutului acut, scade progresiv după 2-3 săptămâni sau chiar mai rapid. În cazul debutului insidios, ascensiunile termice sunt constante, valorile fiind în general sub 38°. De fapt, evoluţia favorabilă a febrei sub tratamentul tuberculostatic este uneori unicul sau singurul argument etiologic.

Tusea, în general uscată, se exacerbează adesea cu modificarea poziţiei bolnavului.

Dispneea este în relaţie directă cu volumul revărsatului pleural.

Semnele fizice – matitatea, abolirea murmurului vezicular şi a vibraţiilor vocale – atesă prezenţa lichidului în cavitatea pleurală. Când volumul lichidului este mediu, se poate percepe suflu pleuretic, de obicei spre limita superioară a revărsatului pleural. Frecăturile pleurale pot apărea fie în faza iniţială preexsudativă, fie în perioada de resorbţie. În faza preexsudativă frecăturile sunt însoţite de durere, pe când în faza de resorbţie durerile sunt estompate.

De obicei hemitoracele de partea bolnavă are mişcări mai reduse, fie datorate durerilor, fie desolidarizării peretelui toracic de parenchimul pulmonar prin interpunerea epanşamentului.

Bombarea hemitoracelui de partea bolnavă este întâlnită la pacienţii cu revărsat pleural în cantitate mare. În această situaţie pot fi prezente deplasarea mediastinului şi cordului şi eventual matitate în spaţiul Traube.

EXAMENE PARACLINICE

Examenul radiologic. Volumul de lichid necesar pentru ca o pleurezie să poată determina o opacitate vizibilă radiologic variază între 200 şi 400 ml.

Imaginea radiologică în pleurezii este în general evocatoare atunci când lichidul se află în marea cavitate. Clasic, revărsatul lichidian pleural determină o opacitate omogenă, care ocupă sinusul costodiafragmatic sau baza hemitoracelui, cu limita superioară estompată, descriind o linie oblică sau o curbă cu concavitatea către hil şi cu o prelungire liniară către axilă. Conturul diafragmului de partea respectivă este şters. Din profil, limita superioară a opacităţii apare ca o linie curbă cu concavitatea în sus.

Din punct de vedere radioclinic pleurezia tuberculoasă este de obicei unilaterală. Închistările apar mai frecvent în pleureziile care însoţesc complexul primar.

Pentru a avea certitudinea că opacifierea semnalată este rezultatul unui epanşament pleural este suficient ca bolnavul să se încline lateral de partea bolnavă urmărind dacă imaginea se modifică. În caz de pleurezie, în poziţia

înclinat sau decubit lateral, se constată dispunerea opacităţii sub formă de bandă netă de-a lungul peretelui costal, de la diafragm către axilă. Fenomenul este rezultatul mobilităţii epanşamentului. Efectuarea examenului în timpul unui expir forţat sensibilizează manevra, putându-se astfel evidenţia revărsate pleurale puţin abundente.

În general, pleureziile datorate proceselor inflamatorii întinse sunt mai puţin mobile, cum este şi cazul pleureziilor tuberculoase.

Revărsatele minimale pot refula către sinusul costofrenic posterior realizând pe imaginea de profil un menisc cu concavitatea în sus, opacitatea urmând mişcările diafragmului în timpul respiraţiei. În caz de pahipleurită, opacitatea rămâne imobilă, fiind fixată la peretele toracic, diafragmul mişcându-se numai în porţiunea lui centrală (mişcare „în balama").

Pleureziile voluminoase apar ca opacităţi întinse, ocupând un hemitorace, păstrând adesea transparenţa vârfului plămânului; hemitoracele în acest caz este mărit de volum, iar mediastinul împins spre partea sănătoasă.

Coexistenţa unor modificări radiologice ale plămânului simultan cu dezvoltarea pleureziei facilitează dignosticul etiologic al pleureziei şi posibil şi mecanismul său patogenic.

Intradermoreacţia la tuberculină a fost apreciată în trecut ca fiind *intens pozitivă* în caz de pleurezie tuberculoasă. În prezent, majoritatea autorilor raportează *reacţii medii* sau slabe în primele două săptămâni la testarea cu 2 u PPD. O proporţie cuprinsă între 10-30% din pleureziile tuberculoase evoluează cu IDR la PPD *negativă.*

Explicaţia acestui fenomen ar fi prezenţa în circulaţie, la aceşti bolnavi, de limfocite T subpresoare în exces capabile să inhibe răspunsul cutanat la PPD. Retestarea tuberculinică după 3-4 săptămâni, în cazul în care IDR a fost negativă, poate confirma etiologia tuberculoasă dacă reacţia se pozitivează sau, din contră, o poate infirma dacă IDR rămâne negativă.

Examenul lichidului pleural. Aspectul lichidului este cel mai frecvent serocitrin (peste 90% din cazuri) şi rareori hemoragic (6-10%). Foarte rar pleurezia tuberculoasă evoluează cu lichid purulent (empiem pleural tuberculos), presupunându-se că mecanismul patogenic în această situaţie ar fi deversarea de conţinut cazeos din leziuni pulmonare subpleurale.

Determinările biochimice din lichidul pleural nu aduc elemente de certitudine pentru etiologia tuberculoasă. Astfel *proteinele pleurale* se situează ca valoare media în zona exsudatului, peste 30 g/l.

Se apreciază că *glicopleuria* poate cel mult să sugereze că etiologia tuberculoasă este improbabilă, în cazurile în care valorile depăşesc 1g/l, cu condiţia ca prelevarea lichidului să fie făcută „à jeun" întrucât valorile glicopleuriei sunt influenţate de nivelul glicemiei.

Valorile glicopleuriei în pleurezia tuberculoasă se înscriu între 0,40 şi 0,90 g/l, limite valabile şi pentru pleureziile neoplazice, bacteriene şi cardiace.

Recent, se atribuie o valoare diagnostică mai mare raportului glicopleurie/glicemie.

Valorile crescute ale *adenozin desaminazei* (ADA) în lichidul pleural sunt apreciate ca având o valoare remarcabilă (sensibilitate şi specificitate mare) pentru susţinerea diagnosticului de pleurezie tuberculoasă, chiar dacă nu permit o netă delimitare de pleurezia reumatoidă. Cea din urmă este însă cu mult mai rară. S-au semnalat, de asemenea, valori crescute ale acestei enzime la bolnavii cu emfizem.

Determinările simultane ale ADA şi *raportului lizozim pleural/ lizozim plasmatic* cresc remarcabil sensibilitatea şi specificitatea testelor, în sensul susţinerii etiologiei tuberculoase. Valorile raportului lizozim pleural / lizozim plasmatic peste 2 par să diferenţieze pleurezia neoplazică de cea tuberculoasă.

Determinarea antigenelor de tip foltrat BCG, tuberculină Ag5, antigen S, membranar R, βmicroglobulinelor, menţionate în literatură nu au intrat în practica curentă.

Sub raport **citologic,** în lichidul pleural, în cazul pleureziei tuberculoase, se constată un procent mare de limfocite (peste 80%). Predominanţa limfocitelor nu este specifică etiologiei tuberculoase, ea apare şi în lichidul provenit de la alte categorii etiologice (cancer, viroze, cardiovasculare, colagenoze etc.), ceea ce reduce substanţial din valoarea orientativă diagnostică a acestei determinări.

Prezenţa polinuclearelor nu exclude etiologie tuberculoasă, chiar dacă orientează diagnosticul către o pleurezie bacteriană nespecifică. În stadiile iniţiale ale pleureziei tuberculoase, polinuclearele neutrofile pot ajunge la procente de până la 50%, iar eozinofilele pot creşte în fazele reparatorii.

În lichidul pleural tuberculos procentul şi numărul absolut al limfocitelor T este mai mare ca în sânge, în timp ce procentul şi numărul absolut al limfocitelor B este mai mic. Analiza subpopulaţiilor limfocitare a demonstrat că acest fenomen este datorat creşterii selective a celulelor T helper.

De asemenea, absenţa sau numărul mic al mezoteliilor în lichidul pleural ar constitui un argument pentru etiologia tuberculoasă.

Examenul bacteriologic poate oferi elementul de certitudine etiologică.

Confirmarea bacteriologică în pleurezia tuberculoasă întâmpină însă dificultăţi datorate paucibacilarităţii lichidului tuberculos. Examenul bacteriologic de rutină, microscopic şi în culturi, este pozitiv într-un procent de aproximativ 11%. Utilizarea unei metodologii laborioase (centrifugarea întregii cantităţi de lichid), posibilă numai în scop de cercetare, poate duce la confirmări de până la 40-50% din cazuri.

Examenul morfopatologic al pleurei a devenit elementul esenţial al investigaţiei pleurei din momentul introducerii *puncţiei bioptice* în practică curentă.

Metodă simplă de investigaţie, lipsită practic de incidente şi accidente grave, puncţia bioptică s-a dovedit a avea cel mai bun randament diagnostic. În cazul pleureziilor tuberculoase se pun în evidenţă foliculii tuberculoşi în peste 80% din cazuri.

Dacă nici puncţia bioptică nu a rezolvat problema diagnosticului, se poate apela la *toracoscopie* sau chiar *toracotomie*.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al pleureziei tuberculoase se bazează, în primul rând, pe confirmarea bacteriologică și histologică, capabile împreună să asigure diagnosticul la peste 85% din cazuri.

Investigația bacteriologică, singură, nu poate confirma decât cel mult 20% din pleureziile tuberculoase. În aceste condiții, diagnosticul pozitiv necesită coroborarea datelor clinice, paraclinice contextului epidemiologic și, nu în ultimul rând, evoluția sub tratament.

Argumentele mai importante pentru etiologia tuberculoasă pot fi astfel rezumate:

- vârstă sub 35-40 ani;
- lichid serocitrin cu predominanță de limfocite;
- proteine în lichidul pleural peste 30 g/l și glicopleurie sub 0,80 g/l;
- IDR pozitivă la tuberculină sau care se pozitivează după 4-6 săptămâni de tratament tuberculostatic;
- ADA crescută în lichidul pleural;
- raportul lizozim pleural/lizozim plasmatic peste 2;
- vindecarea cu sechele;
- evoluție favorabilă sub tratament cu medicamente tuberculostatice.

Uneori, cu toate insistențele, nu pot fi obținute argumentele etiologice de certitudine, dar prezența febrei sau a stării subfebrile poate constitui elementul principal de la care se poate porni diagnosticul pozitiv. Administrarea, în asemenea situații, de medicamente care au numai efect tuberculostatic fără asocierea de antiinflamatorii nesteroidiene sau corticoterapie pot argumenta suficient pentru etiologia tuberculoasă în cazul în care febra se remite și revărsatul pleural are evoluție regresivă evidentă.

Diagnosticul diferențial. Manifestările clinico-radiologice nespecifice precum și informațiile relative pe care le furnizează explorarea paraclinică, în cazul în care nu s-a obținut confirmarea bacteriologică sau histologică, reclamă un diagnostic diferențial foarte riguros.

Debutul pleureziei tuberculoase, mai frecvent insidios la vârsta peste 40 ani, obligă la diferențierea, în primul rând, de *pleurezia neoplazică* cu care poate fi adesea confundată.

Elementele de diferențiere sunt multiple, în afara existenței tumorii primare. Astfel, pleurezia neoplazică evoluează cu o cantitate de lichid mai mare, care se reface rapid după evacuare, nu prezintă febră sau subfebrilitate decât excepțional, lichidul este frecvent hemoragic, iar citologia poate pune în evidență frecvente mezotelii alterate și celule neoplazice, tratamentul tuberculostatic este ineficient și boala merge către agravare treptată, eventual cu dureri progresive.

Dintre multiplele date de diferențiere, refacerea rapidă a lichidului este adesea primul semn care sugerează etiologia neoplazică. Practica administrării corticoterapiei înainte de obținerea certitudinii diagnostice este, de cele mai multe ori, o sursă de eroare, întrucât toate pleureziile, indiferent de etiologie,

se resorb în faza iniţială sub corticosteroizi. Administrarea de corticosteroizi asociaţi cu tuberculostatice, în acest caz, întârzie precizarea diagnosticului.

Dintre *pleureziile infecţioase,* cele secundare infecţiilor cu *Mycoplasma pneumoniae, Chlamidii* şi *Rickettsii* se pretează cel mai des la confuzia cu pleurezia tuberculoasă, întrucât pot evolua insidios, cu lichid nu prea abundent, şi cu predominanţa limfocitelor în lichid.

Debutul iniţial acut într-un context epidemic sugestiv, serologia pozitivă pentru mycoplasma, chlamidii sau rickettsii, eventual cultivarea germenilor din lichidul pleural, precum şi evoluţia favorabilă sub eritromicină sau tetraciclină, elucidează diagnosticul.

Pleureziile cardiace prin discreţia manifestărilor şi caracterele macroscopice ale lichidului şi chiar biochimice şi citologice, pot fi confundate cu pleurezia tuberculoasă. Acestea apar însă în contextul unei cardiopatii cunoscute sau avansate (insuficienţă cardiacă), sunt de obicei bilaterale şi dispar sub tratament tonicardiac şi diuretic.

Dintre pleureziile de *origine subdiafragmatică,* pleureziile de origine pancreatică se localizează de obicei de partea stângă, coexistă cu simptomatologie pancreatică, sunt mai frecvent hemoragice, iar amilaza pleurală este crescută, depăşind cu mult valorile sanguine.

Determinările pleurale *din colagenoze* pot crea un tablou clinic confundabil cu cel al pleureziei tuberculoase, dar aspectul clinic este mai zgomotos, revărsatele sunt adesea bilaterale, de obicei de volum mic, şi sunt prezente semne de afectare şi a altor aparate sau organe (piele, rinichi, articulaţii). În lupusul eritematos sistemic se pun în evidenţă celule lupice în lichidul pleural. În poliartrita reumatoidă glicopleuria este sub 0,30 g/l. Testele imunologice (celule lupice, anticorpi antinucleari, anticolagen, complexe imune etc.) tranşează diagnosticul.

Diagnosticul diferenţial al pleureziei tuberculoase include, în concluzie, majoritatea pleureziilor cu lichid clar. Tabelul II sintetizează principalele elemente de diferenţiere ale acestor pleurezii.

EVOLUŢIE

Pleurezia tuberculoasă poate evolua *spontan favorabil,* de obicei lăsând sechele de tipul simfizelor sau pahipleuritelor fibroase sau fibrocalcare.

Uneori, sechelele sunt descoperite cu ocazia unui control radiologic, fără ca pacientul să poată semnala antecedente pleurale.

Sub tratament tuberculostatic evoluţia este în general favorabilă cu resorbţia totală a lichidului în 2-3 săptămâni, dar sechelele chiar în aceste condiţii nu sunt deloc neglijabile.

Transformarea purulentă a lichidului pleural, rară în condiţiile unui tratament corect, era frecventă în epoca preantibiotică.

Pleurezia tuberculoasă netratată, sau tratată incorect, chiar dacă evoluează favorabil, prezintă un *risc ftiziogen* remarcabil, 25-30% din pacienţi făcând o tuberculoză pulmonară în următorii 2 ani.

TABELUL II

Elemente de diagnostic diferenţial pentru pleurezia tuberculoasă
(după Steven A. Sahn – 1988, modificat)

Nr. Crt.	*Etiologie*	*Clinic*	*Radiologic*	*Aspect lichid*	*Nr. cel./ml.*	*proteine g/l*	*LDH/u*	*Glucoză g/l în ser sau*	*Alte teste*	*Diagnostic pozitiv*
0	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*
1.	Tuberculoză	acut sau insidios – febră – tuse – junghi	– lichid moderat – unilateral – mobil – leziuni parenchimatoase (30%)	Seros	5 000 limfocite	40	700	egală sau 0,60 (20‰)	ADA, lizozim	Granulom tuberculos pe biopsie bK lichid sau fragment
2.	*Mycoplasma*	acut – tuse – cefalee – mialgii	– lichid moderat – unilateral ± infiltrat pulm. lobi. inf.	Seros	600 - 6000 monocite	18 - 49	700	egală	Cultură pozitivă în spută sau lichid	Cultură lichid pozitivă. Efect favorabil cu eritromicină
3.	Virale	acut – dureri torac. după sindrom viral	– lichid puţin unilateral ± infiltrat pulm. ± adenopatie hilară	Seros	până la 6000 mononucleare	32 - 49	700	egală	serologie pozitivă	Resorbţie rapidă
4.	Parapneumonice	pneumonie	– lichid moderat – de aceeaşi parte – tendinţă la închistare	Tulbure sau purulent	20000 (200 - 100 000) PN	45	1000	0,40	hemocultură	Lichid purulent. pH scăzut LDH crescut
5.	Neoplazice	insidios – dispnee – tuse – scădere în greutate	– unilaterală – abundentă – bilaterală	Seros sau hemoragic	2500-4000 mononucleare	40 (18 - 20)	300	egală sau 0,60 (30‰)	C.T., bronhoscopie alte biopsii	Citologie, biopsie pleurală – alte localizări

TABELUL II *(continuare)*

0	*1*	*2*	*3*	*4*	*5*	*6*	*7*	*8*	*9*	*10*
6.	Mezoteliom	bărbați peste 60 ani (asbest) – dureri toracice – dispnee	– abundentă unilaterală – boseluri pleurale	Seros hemoragic	5000 mononucleare	35 - 55	600	egală sau 0,60 (70‰)	ac. hialuronic în lichid	Examen histologic fragment
7.	Lupus eritematos sistemic	– lupus cunoscut – acut, dureri, febră, tuse, dispnee	– mică moderată unilateral	Seros sau sero-hemoragic	5000 (100-20000) PN + mononucl.	exsudat	exsudat	egală sau 0,50 (20‰)	– complement – complexe imune – anticorpi antinucleari	Celule lupice lichid Răspuns bun la corticoizi
8.	Reumatoidă	peste 60 ani – artrită – noduli subcutanați – asimtomatic sau dureri toracice	– mică moderată unilateral	Tulbure	100-1500 PN	30 - 73	1000	0,30 (67‰) 0,50 (80‰)	complement – complexe imune	Glucoză, LDH Factori reumatoid
9.	Pancreatică	– dureri abdominale – vărsături – febră	– unilaterală stg. (60%) – bilaterală (10%)	Tulbure ± hemoragic	1000 - 50 000 PN	exsudat	exsudat	egală	– amilază serică	Amilază lichid pleural mult crescută

TRATAMENT

Obiectivele principale ale tratamentului se referă la: 1) resorbţia rapidă a lichidului; 2) prevenirea sechelelor şi a determinărilor tuberculoase pulmonare sau în alte organe; 3) asigurarea unei funcţii pulmonare normale.

Mijloacele terapeutice prin care se realizează obiectivele tratamentului sunt: medicaţia tuberculostatică, medicaţia antiinflamatoare şi kineziterapia.

Fiind vorba de o manifestare tuberculoasă, **tratamentul tuberculostatic** se impune, fiind elementul terapeutic principal. Tratamentul pleureziei serofibrinoase nu diferă în principiu, ca schemă şi mod de aplicare, faţă de cel al tuberculozei active, urmărind vindecarea cât mai rapidă a focarelor tuberculoase, pleurale, pulmonare sau extrapulmonare, contemporane pleureziei.

La noi în ţară tratamentul pleureziilor autonome se efectuează conform unor norme oficiale emise de Ministerul Sănătăţii care prevăd ca pleureziile să fie tratate cu scheme de tuberculostatice, în asociaţie triplă: rifampicină (R), hidrazidă (H), pirazinamidă (Z) primele 2 luni, zilnic, urmată de 4 luni cu asocierea RH – în administrare bisăptămânală (regim 2).

Asocierea pleureziei tuberculoase cu determinări pulmonare sau în alte organe obligă la aplicarea schemei cu 4 tuberculostatice RHSZ 7/7-2 luni, (rifampicină, hidrazidă, streptomicină, pirazinamidă) urmată de RH 3/4-4 luni (rifampicină, hidrazidă).

Durata tratamentului de 6 luni este apreciată ca suficientă. Procentul redus de recidive demonstrează inutilitatea prelungirii tratamentului peste această durată.

Concepţiile privind **terapia antiinflamatorie** au variat în timp, de la indicaţia nediscriminativă până la contraindicaţia absolută a administrării produşilor cortizonici în pleurezia tuberculoasă.

Utilitatea administrării unui antiinflamator este incontestabilă în contextul în care produsul patologic esenţial la nivelul pleurei este inflamaţia.

În cazul unui diagnostic cert de pleurezie tuberculoasă, majoritatea autorilor administrează corticosteroizi; eficienţa tratamentului este bună sau foarte bună. Unii autori recomandă şi evacuarea completă a lichidului pleural, pentru a reduce riscul apariţiei pahipleuritei şi simfizei pleurale.

În cazul în care diagnosticul etiologic nu este cert, corticoterapia poate fi sursă de eroare întrucât toate pleureziile, indiferent de etiologie, se resorb în faza iniţială sub corticoterapie. Spre exemplu, aplicarea de tuberculostatice asociată cu corticoterapie la o pleurezie neoplazică poate crea, pentru început, falsa impresie a unei evoluţii favorabile întârziind diagnosticul.

Urmărirea evoluţiei febrei sub tratament tuberculostatic „de probă" nu mai este concludentă atunci când se aplică şi corticoterapie asociată.

Fenomenul de „rebound", creşterea nivelului lichidului pleural la întreruperea corticoterapiei chiar dacă tratamentul etiologic este corect, este un fenomen posibil; el necesită reluarea dozelor iniţiale de corticoizi.

Doza de corticoizi acceptată ca utilă pentru tratamentul pleureziei tuberculoase este de 30-40 mg/zi echivalent în prednison, administrată descrescând cu 5 mg la 3-4 zile, pe o perioadă de 3-4 săptămâni.

Se poate conchide că administrarea corticoterapiei în pleurezia tuberculoasă este benefică cu condiţia ca: 1) pleurezia să fie în fază inflamatorie; 2) diagnosticul să fie cert; 3) evacuarea lichidului să fie cât mai completă.

Kineziterapia. Kineziterapia corect aplicată poate avea o eficacitate mai mare în prevenirea sechelelor anatomice şi funcţionale decât corticoterapia.

Mişcarea activează circulaţia, accelerează resorbţia lichidului şi previne fixarea pleurelor prin simfizare.

Kineziterapia se începe imediat ce fenomenele acute s-au remis şi resorbţia lichidului este evidentă. Ea constă în mişcări care au ca obiectiv reeducarea musculaturii respiratorii. Kineziterapia se continuă încă 2-3 săptămâni după resorbţia lichidului şi constă în mişcări profunde de respiraţie, respiraţie abdominală, flectarea trunchiului spre partea sănătoasă etc.

Pe lângă tratament antiinflamator, adesea este nevoie, mai ales în formele cu debut acut, de **tratament simptomatic**.

În faza iniţială, acută, simptomul dominant este durerea, necesitând administrarea de analgezice clasice sau chiar opiacee în cazuri deosebite. Administrarea de antitusive are ca obiectiv principal sedarea durerii.

Dispneea datorată acumulării unei cantităţi de lichid nu poate fi combătută decât prin puncţie evacuatorie.

Puncţia evacuatorie reprezintă un gest terapeutic şi trebuie efectuată cât mai precoce. Când cantitatea de lichid este mai mare, se extrage lichid până când pacientul începe să tuşească sau să prezinte senzaţia de constricţie toracică. Acesta este semnul că în cavitatea pleurală presiunea a scăzut până în jur de 20 ml H_2O sub presiunea atmosferică. Evacuarea peste această limită modifică presiunea pleurală putând să provoace creşterea ulterioară a lichidului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BERCEA O. – Pleurezia serofibrinoasă tuberculoasă În „Tratat de Medicină Internă" (sub red. R. Păun), vol. I, Ed. Medicală, 1983.

CROFTON J. et al. – Clinical Tuberculosis, Mc Millan Press, 1992.

CAPITOLUL XIX

PNEUMOTORAXUL

Conf. dr. O. BERCEA, Prof. dr. E. CORLAN

Definiţie 515
Epidemiologie 515
Etiopatogenie 516
Morfopatologie 520
Tabloul clinic 520
Examene paraclinice 521
Diagnostic 524
Evoluţie, complicaţii, prognostic 525
Tratament 525
Bibliografie selectivă 531

Definiţie. *Pneumotoraxul (PNO)* se defineşte prin prezenţa aerului în cavitatea pleurală. El poate apărea spontan sau în urma unui traumatism.

În funcţie de volumul şi presiunea aerului din cavitatea pleurală se descriu:

– *pneumotoraxul parţial* (volum redus, mai mic decât contribuţia plămânului respectiv la capacitatea vitală a subiectului, presiunea intrapleurală mai mare de –5 cm H_2O dar încă negativă[1];

– *pneumotoraxul total* (presiunea intrapleurală este egală cu cea atmosferică) şi

– *pneumotoraxul hipertensiv*, cu presiunea intrapleurală mai mare decât cea atmosferică.

Epidemiologie. Incidenţa pneumotoraxului spontan a fost estimată, într-un studiu efectuat în SUA, pe un teritoriu cu o populaţie de 60 000 locuitori, urmăriţi 25 de ani (1950-1974), la 7,45‱o/an pentru bărbaţi şi 1,2‱o/an pentru femei. Extrapolat pentru România, această incidenţă corespunde la aproape 1000 cazuri în fiecare an.

La bolnavii trecuţi de 40 de ani pneumotoraxul spontan este de regulă secundar unei boli bronhopulmonare, coexistente sau identificabile în trecut.

---

[1] Într-un pneumotorax de volum egal cu CV/3, presiunea intrapleurală este scăzută de la –5 cm H_2O ; în aceste condiţii, CV a subiectului scade cu numai 25%, 8% din aerul pătruns în cavitatea pleurală contribuind la destinderea volumului hemitoracelui afectat. Procesul se explică datorită diferenţelor dintre pantele curbelor presiune-volum pentru peretele toracic şi plămân (complianţa statică toracică şi, respectiv, pulmonară).

Pneumotoraxul iatrogen ocupa primul loc ca incidenţă în SUA între anii '50-'75. El constituia 42% din totalul cazurilor, în timp ce pneumotoraxul spontan primitiv reprezenta 32%, iar cel secundar 26%.

Pneumotoraxul traumatic înregistrează o creştere importantă la sfârşitul acestui secol, paralel cu frecvenţa din ce în ce mai mare atât a accidentelor de tot felul (mai ales casnice şi de circulaţie) cât şi, mai ales, a procedurilor medicale care se pot complica cu pneumotorax iatrogen, singura scădere înregistrându-se în frecvenţa pneumotoraxului terapeutic, care a fost aproape abandonat.

ETIOPATOGENIE

Pneumotoraxul spontan apare fără o cauză evidentă. El este definit ca *primar, primitiv* dacă apare la persoane aparent sănătoase sau *secundar* dacă complică o afecţiune coexistentă.

TABELUL I

Clasificare etiopatogenică a pneumotoraxului

PNO spontan
- *Primar*
- al adultului tânăr
- al nou-născutului
- catamenial?
- *Secundar*
- BPOC
- Mucoviscidoza (fibroza chistică)
- Pneumopatii cu *P. carinii* la bolnavi SIDA
- Tuberculoza
- Pneumonii
- Fibroze pulmonare difuze
- Limfangiomatoză (LAM), granulomatoză eozinofilică, sarcoidoză, mezotelion pleural, carcinom bronşic, colagenoze ş.a.

PNO traumatic
- *non-iatrogen*
  - traumatisme toracice deschise sau închise;
  - barotraume.
- *iatrogen*
  - accidental
    - biopsia pulmonară percutană (transtoracică);
    - biopsia pleurală;
    - ventilaţia asistată cu presiune pozitivă (barotraumă);
    - biopsia transbronşică;
    - toracenteza;
    - plasarea de catetere venoase centrale pe vena subclaviculară;
    - resuscitarea cardiovasculară;
    - traheotomia.
  - deliberat (PNO artificial)
    - diagnostic
    - terapeutic

Pneumotoraxul spontan primitiv (idiopatic) rezultă din efracţia pleurei viscerale la nivelul unor mici spaţii umplute cu aer, cunoscute sub denumirea de „băşici subpleurale" (*subpleural blebs*), situate imediat sub pleura viscerală, preponderent în zona apicală. Pneumotoraxul spontan apare la persoane tinere (20-40 ani) cu status astenic (înalte şi slabe), fiind de 8 ori mai frecvent la sexul masculin. Un pneumotorax spontan în antecedente reflectă un risc de recădere suficient de mare ca să fie înregistrat drept factor de risc. Antecedente de fumător constituie un alt factor de risc demonstrat: riscul de pneumotorax a fost de 7 ori mai mare la fumătorii de mai puţin de 12 ţigarete pe zi, de 21 ori mai mare la fumătorii moderaţi (13-22 ţigări/zi) şi de 102 ori mai mare la marii fumători (peste 22 ţigări/zi), comparativ cu nefumătorii.

Localizarea preferenţială a veziculelor aeriene în vârfurile pulmonare a fost corelată cu tracţiunea gravitaţională care atinge aici nivele maxime (exprimată ca valoare negativă a presiunii pleurale) şi este cu atât mai mare cu cât înălţimea hemitoracelui este mai mare. Ea poate constitui o explicaţie atât pentru frecvenţa mai mare a pneumotoraxului la indivizii longilini, cât şi pentru frecvenţa mai mare la sexul masculin.

S-a sugerat de asemenea că ischemia relativă a vârfurilor pulmonare în raport cu regiunile bazale (neomogenitate fiziologică a perfuziei sanguine în plămâni) ar putea juca un rol, favorizând procesele distrofice apicale.

Pneumotoraxul neonatal apare spontan la 1-2% dintre nou-născuţii la termen, mai ales după naşteri laborioase, cu aspirare de meconiu, mucus sau sânge; este de 2 ori mai frecvent la băieţi şi asimptomatic în jumătate din cazuri. Frecvenţa lui este mult mai mare (20%) în cazul sindromului de detresă respiratorie (SDRA) neonatal şi variază în funcţie de tipul de asistenţă ventilatorie aplicată, dar acesta este fie un pneumotorax secundar, fie unul traumatic. Apariţia pneumotoraxului este legată de probleme mecanice afectând prima expansiune a plămânului: în cursul primelor mişcări respiratorii ale nou-născutului presiunea transpulmonară este în medie de 40 cm H_2O, dar poate atinge ocazional valori de 100 cm H_2O, mai ales în cazul unor obstrucţii bronşice prin meconiu, mucus sau cheaguri de sânge.

Pneumotoraxul catamenial, apare foarte rar, la femei tinere (nu înainte de vârsta de 30 ani), cu o simptomatologie discretă, instalată la 24-48 ore de la începutul fluxului menstrual; este situat preponderent în hemitoracele drept şi are o mare predispoziţie spre recidive repetate (mai mult de 5 episoade). El poate fi considerat ca o varietate de pneumotorax spontan, datorat unui minim defect diafragmatic care permite comunicarea între cavitatea peritoneală şi cea pleurală. Unii autori au descris o *endometrioză pleurală* ca mecanism patogenic.

Pneumotoraxul spontan secundar este o afecţiune mai severă decât pneumotoraxul idiopatic deoarece el complică o patologie pulmonară deja existentă iar diagnosticul şi tratamentul sunt mult mai dificile. Frecvenţa lui este similară cu cea a pneumotoraxului spontan, afectarea sexului masculin fiind de 3 ori mai mare. Complică mai des evoluţia (şi implicit este considerat a fi legat cauzal) formelor severe ale afecţiunilor de tip obstructiv, cu hiper-

inflaţie pulmonară persistentă (bronhopneumopatia cronică obstructivă, mai ales în formele cu dominantă emfizematoasă, mai rar astmul bronşic). Rar, el survine la adolescenţi sau la adulţi cu mucoviscidoză (fibroză chistică); la aceştia, evoluţia este greu controlabilă, riscul de recidivă depăşind 50% în absenţa pleurodezei. Patogenic, o contribuţie importantă la dezvoltarea unor bule subpleurale de emfizem la acest tip de bolnavi o poate avea frecvenţa creşterilor de presiune intrabronşică din cursul chintelor de tuse, specifice acestor pacienţi.

Se asociază uneori cu tuberculoza sau cu pneumonii bacteriene (necrotice, mai ales cu *Staphylococcus aureus* şi *Klebsiella pneumoniae*), când poate îmbrăca aspectul de hidropneumotorax sau piopneumotorax. Pneumopatia cu *Pneumocystis carinii* la bolnavii cu SIDA supuşi chimioprofilaxiei cu *Pentamidină* este o categorie de risc recent identificată. Pneumotoraxul instalat la aceştia (cu o frecvenţă în jur de 5%) este pus în legătură cu prezenţa unor multiple microcavităţi necrotice situate subpleural bilateral, fapt care poate explica dificultăţile de rezolvare, frecvenţa recăderilor şi apariţiei pneumotoraxului controlateral.

Restul bolilor menţionate în tabel pot fi considerate drept cauze foarte rare.

Pneumotoraxul traumatic rezultă printr-o injurie directă (traumatism toracic penetrant) sau indirectă (traumatism non-penetrant) a pleurei şi se subîmparte în **PNO non-iatrogen** (traumatic propriu-zis) şi **PNO iatrogen** (*accidental* sau *artificial*).

Traumatismele toracice nepenetrante pot produce dilacerări ale pleurei la nivelul unor eventuale fracturi costale, dar acestea sunt identificate rar. Uneori sunt prezente ruptura traheei, a unei bronşii mari sau a esofagului, eveniment de asemenea rar dar care trebuie identificat rapid. Ruptura traheei sau a unei bronhii principale însoţeşte ades fracturile anterioare sau laterale ale uneia din primele 3 coaste; prezenţa unei minime hemoptizii în contextul acestui tip de fracturi impune examinarea endoscopică traheo-bronşică pentru identificarea rupturii şi rezolvarea chirurgicală a acesteia. În ruptura traumatică a esofagului se instalează aproape totdeauna un *hidropneumotorax*. Valori crescute ale amilazei în acest lichid impun examenul radiologic al esofagului cu substanţă de contrast, pentru precizarea cât mai promptă a diagnosticului, deoarece letalitatea se apropie de 100% în lipsa unui tratament adecvat.

De cele mai multe ori mecanismul de apariţie a pneumotoraxului în cazul unor traumatisme toracice nepenetrante presupune rupturi alveolare prin creşterea bruscă a presiunii intraalveolare (barotraumă), ca urmare a şocului produs de izbitură. Aerul pătrunde şi disecă spaţiile interstiţiale spre pleura viscerală (sau spre mediastin), a cărei efracţie devine astfel posibilă.

În prezent, printre cauzele de *pneumotorax iatrogen accidental*, pe primul loc se situează:

– Biopsia pulmonară transtoracică, cu un risc de complicare cu pneumotorax de aproximativ 33%, mai mare la bolnavi cu BPOC asociat, fumători sau la care sunt biopsiate leziuni situate mai profund subpleural.

– Ventilaţia mecanică conduce la instalarea unui pneumotorax la 4% dintre bolnavi. Procentul creşte la 8% dacă bolnavii au BPOC, la 15% în cazul utilizării ventilaţiei cu presiune pozitivă permanentă (PEEP: *positive end expiratory pressure*) şi la peste 35% la bolnavii cu pneumonii de aspiraţie.

– Alte manevre medicale (puncţia biopsie pleurală, toracenteza, biopsia transbronşică), deşi se asociază cu un procent semnificativ de colecţii aeriene intrapleurale (5-10%), nu pun probleme deosebite, în marea lor majoritate nefiind necesară vreo intervenţie terapeutică.

Principala consecinţă a pătrunderii unei cantităţi de aer în spaţiul pleural este *decuplarea* ventilatorie a plămânului respectiv de peretele toracic şi colabarea lui tridimensională, diferenţiat pentru fiecare componentă morfofuncţională independentă (lob), în funcţie de elasticitatea ei, cel puţin în cazul plămânului fără importante modificări patologice. Simultan are loc o golire de sânge a plămânului colabat (capacitatea patului vascular pulmonar reducându-se în raport cu gradul acestui colaps), cu redistribuirea volumului de sânge respectiv în hemitoracele indemn, de unde „accentuarea desenului vascular" controlateral pe imaginea radiologică.

Peretele toracic, mediastinul şi hemicupola diafragmatică („conţinătorul"), eliberate de forţa de retracţie elastică pe care o exercită plămânul (complianţa statică pulmonară) în cazul unui spaţiu pleural virtual, se relaxează (complianţa statică a conţinătorului toracic nemaifiind contrabalansată de cea a plămânului), fapt evident la inspecţia toracelui, care apare „destins". Destinderea poate fi identificată la adult începând cu pneumotoraxul al cărui volum este de 8% din volumul hemitoracelui afectat.

De cele mai multe ori, colapsul pulmonar închide fistula pleuropulmonară prin care a pătruns o anumită cantitate de aer, pătrunderea acestuia în continuare fiind oprită. Plămânul se va reexpansiona progresiv, prin resorbţia aerului la nivelul capilarelor pleurei viscerale, sub acţiunea unui gradient de presiune parţială care atinge 40 mmH_2O.

Când pneumotoraxul se produce la persoane fără vreo afecţiune pulmonară anterioară, se realizează rapid o reducere a CV, CFR şi CPT, proporţional cu mărimea pneumotoraxului. La pacienţi cu pneumotorax spontan idiopatic (adulţi tineri, fără altă patologie pulmonară, preexistentă) scăderea CV este în general bine tolerată. Dacă pneumotoraxul produce un colaps pulmonar de peste 20%, survine şi o scădere a PaO_2, mai severă în cazul pneumotoraxului secundar, când poate atinge pragul de insuficienţă respiratorie ($PaO_2 \leq 60$ mmHg). Cauza hipoxemiei poate fi hipoventilaţia alveolară cu efect şunt (raport ventilaţie/perfuzie scăzut), dar şi închiderea căilor aerifere mici datorită volumului pulmonar redus.

Hipoxemia se corectează odată cu evacuarea aerului din spaţiul pleural.

În condiţiile în care fistula pleuropulmonară persistă şi acţionează ca un ventil care permite intrarea aerului în pleură, în expir sau în tuse, pneumotoraxul se agravează progresiv şi devine pneumotorax „sufocant". În acest

tip de pneumotorax cu supapă, presiunea intrapleurală creşte şi colapsul pulmonar se agravează, nu numai la plămânul ipsolateral, dar şi la cel controlateral (prin deplasarea mediastinului). Aceste modificări compresive explică hipoxemia persistentă, reducerea debitului cardiac şi hipotensiunea sau sincopa, care apare frecvent în pneumotoraxul „sufocant".

MORFOPATOLOGIE

În pneumotoraxul idiopatic veziculele aeriene, de regulă inaparente radiologic, sunt situate la nivelul vârfurilor pulmonare, uni- sau bilateral, şi sunt deseori multiple. La cazurile de pneumotorax rezolvate chirurgical ele sunt descoperite constant (peste 90%).

Originea lor este încă neclarificată. Studiile de microscopie electronică au arătat că între veziculele apicale şi spaţiile alveolare adiacente există comunicări. Probabil modificările au iniţial sediu parenchimatos, apar prin ruperea unor pereţi alveolari şi prin infiltrarea aerului de-a lungul septurilor interlobulare, conduc la constituirea veziculelor aeriene în grosimea ţesutului interstiţial subpleural.

Odată apărut, pneumotoraxul nu comportă, în afara efracţiei unice sau multiple a pleurei viscerale, leziuni semnificative ale ţesutului pleural. Uneori, prezenţa aerului determină reacţia inflamatorie a pleurei (congestie, edem, revărsat lichidian).

În pneumotoraxul spontan secundar, leziunile parenchimului pulmonar au caracteristicile bolii de bază. De cele mai multe ori, este vorba de procese necrotice, de regulă cavitare, cu topografie juxtacavitară, care erodează pleura viscerală. Exemplul tipic îl constituie pneumoniile stafilococice în care cavităţile parenchimatoase perforează pleura în peste 30% din cazuri la copil şi cca 5% la adult. Acest tip de pneumotorax se însoţeşte frecvent de empiem pleural (piopneumotorax). Alteori, ca în emfizemul pulmonar, ţesutul pulmonar rarefiat, uneori prezentând bule emfizematoase şi obstrucţie bronşică difuză, favorizează ruperea pleurei, mai ales prin tuse.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic al pneumotoraxului spontan variază în funcţie de volumul şi vechimea pungii de aer ca şi de caracterul primitiv sau secundar al pneumotoraxului. La o proporţie redusă de bolnavi, pneumotoraxul se produce în condiţii de *latenţă clinică totală* (descoperire radiologică întâmplătoare) dar în majoritatea cazurilor el *se manifestă prin simptome acute*, durerea toracică, dispneea şi tusea uscată fiind prezente în diversele combinaţii posibile, la majoritatea bolnavilor. La aproximativ 2/3 din bolnavi simptomul care semnalează accidentul pleural este durerea toracică acută, deseori cu caracter de *junghi*, a cărei instalare pacientul o leagă arareori de un efort fizic sau respirator (tuse, strănut, râs), în majoritatea cazurilor pneumotoraxul

instalându-se la pacientul în repaus. Durerea este accentuată de inspirația profundă și de modificările de postură dar se amendează în primele 24 de ore. Este ades însoțită de dispnee (cu polipnee) și tuse seacă. Dacă volumul aerului pătruns în cavitatea pleurală nu este mare, simptomele se pot atenua după câteva ore. Când dispneea este redusă iar durerea se rezumă la o jenă toracică surdă, bolnavul poate întârzia până la o săptămână prezentarea la medic, elementul hotărâtor în acest caz fiind *persistența* simptomelor.

Simptome severe însoțesc pneumotoraxul secundar apărut la bolnavi cu deficite preexistente grave ale funcției respiratorii (BPOC, mucoviscidoză, tuberculoză etc.), la aceștia semnele fizice fiind dificil de identificat datorită modificărilor pre- și coexistente.

Foarte rar, pneumotoraxul spontan poate fi bilateral sau însoțit de pneumomediastin (cu emfizem subcutanat).

Semnele fizice pot lipsi dacă volumul aerului pătruns în pleură este mic. Colecțiile aeriene suficient de mari produc modificări caracteristice: la un pacient cu durere toracică vie și/sau dispnee instalate acut, cu polipnee și tahicardie, cu tuse declanșată de schimbările de poziție, se constată hipersonoritatea percutorie (timpanism) cu distensia și/sau imobilizarea hemitoracelui afectat, cu abolirea vibrațiilor vocale și diminuarea sau abolirea murmurului vezicular. Se pot identifica deplasarea controlaterală a mediastinului (a cordului) și coborârea matității hepatice.

Pneumotoraxul este rău tolerat dacă este bilateral sau hipertensiv (cu supapă), sau dacă survine pe un plămân patologic (BPOC, fibroză pulmonară, mucoviscidoză), ori la un bolnav asistat ventilator pentru o hipoxemie severă.

Diagnosticul de certitudine este imagistic și el trebuie stabilit rapid, dat fiind riscul de evoluție gravă imediată, stabilirea volumului, sediului și tipului de pneumotorax fiind necesare pentru o decizie terapeutică corectă.

EXAMENE PARACLINICE

Investigația radiologică este esențială pentru diagnosticul oricărui pneumotorax; în afara unui debut clasic însoțit de semne înalt sugestive la examenul clinic, eventualitatea unui pneumotorax trebuie verificată sistematic la orice deteriorare brutală a situației respiratorii la un bolnav emfizematos și la bolnavii expuși unui risc iatrogen de pneumotorax (mai ales în serviciile de terapie intensivă). Radiografia toracică față și profil este un gest obligatoriu înainte de orice tentativă terapeutică, cu excepția pneumotoraxului hipertensiv, la care urgența cu care trebuie efectuate primele gesturi terapeutice de importanță vitală justifică amânarea investigației radiologice până la stabilizarea cardio-respiratorie a pacientului.

Tabloul radiologic clasic. Plămânul apare colabat în grade variate, fiind delimitat de o opacitate liniară fină (reprezentând pleura viscerală surprinsă tangențial) și separat de peretele toracic printr-o *zonă de hipertransparență omogenă, lipsită de desen pulmonar.* Pneumotoraxul devine mai evident în expir maxim și/sau în poziție de decubit lateral pe partea sănătoasă.

Tabloul radiologic în funcţie de poziţia pacientului şi volumul pneumotoraxului. Pacient în poziţie verticală (în picioare sau aşezat pe scaun) cu *pneumotorax liber* în cavitatea pleurală: până la volume moderate plămânul se sprijină pe hemidiafragmul respectiv şi decolarea este vizibilă la nivelul apexului, coborând lateral mai puţin sau mai mult (în funcţie de volumul PNO), eventual până la nivelul sinusului costodiafragmatic; decolarea apexului se evidenţiază şi la nivelul pleurei mediastinale. Începând cu volumele medii, identificarea lobilor pulmonari este relativ uşoară, pneumotoraxul decolând scizurile.

Radiografia toracică în ortostatism permite estimarea cantitativă a dimensiunii pneumotoraxului, exprimată ca procent din volumul hemitoracelui afectat; pentru acesta se măsoară pe un clişeu toracic standard (în inspir profund) trei distanţe între pleura parietală şi cea viscerală: A (pe verticala trecând prin apex), B (pe orizontala separând treimea superioară de cea medie) şi C (pe orizontala la unirea treimii medii cu cea inferioară)[2]. Media celor 3 distanţe este transformată în volum procentual de PNO cu ajutorul unei nomograme conform căreia, pentru spaţiile medii figurate mai jos în coloana din stânga, corespund procentele de pneumotorax notate în coloana din dreapta:

Spaţiu	PNO(%)
0,5 cm	10
1,7 cm	20
2,8 cm	30
4,0 cm	40
5,2 cm	50

Această cuantificare ghidează indicaţia terapeutică; exsuflaţia se impune începând cu pneumotoraxul care reprezintă minim 20% din volumul hemitoracelui respectiv, ritmul de resorbţie spontană fiind de 1,25% din volumul hemitoracelui în fiecare zi.

La *pacientul în decubit dorsal* diagnosticul unui pneumotorax are dificultăţi suplimentare, legate de faptul că aerul se acumulează în zonele anterioare şi bazale (regiunile apicale fiind mai declive), suprapunându-se peste imaginea plămânului, mediastinului şi cupolei diafragmatice. Semiologia pneumotoraxului la pacientul în decubit dorsal a fost cunoscută mai bine abia în ultimii ani, paralel cu dezvoltarea ventilaţiei asistate cu presiune pozitivă la bolnavii în hipoxemie profundă din serviciile de reanimare.

Un *volum redus de aer* în cavitatea pleurală se traduce radiologic printr-o transparenţă mai mare a plămânului în bază, comparativ cu hemitoracele controlateral, în ciuda unui desen pulmonar prezent, cu structură normală. Cupola diafragmatică este neobişnuit de clar şi amplu desenată spre zona mediastinală: imagine de siluetare a unghiului cardiofrenic prin colecţie

---

[2] Înălţimea hemitoracelui este determinată pe profil, între apex şi sinusul costodiafragmatic posterior.

aerică în fundul de sac costodiafragmatic anterior. Marginea inferioară dreaptă a arcului cardiac o atinge tangenţial (nu în unghi obtuz sau drept), la un nivel coborât şi deplasat medial faţă de imaginea normală pentru radiografia în decubit dorsal, pneumotoraxul acumulat anterior şi bazal imprimându-i un aspect mai apropiat de cel al unei radiografii normale în ortostatism[3].

Un *volum mediu de aer* în cavitatea pleurală conduce, în plus, la modificări determinate de prezenţa aerului în porţiunea mediastinală a cavităţii pleurale, care se traduc printr-o imagine neobişnuit de netă a marginii homolaterale a mediastinului. În situaţiile relativ frecvente, în care plămânul este afectat de procese infiltrative şi în care marginea mediastinului ar trebui să se şteargă (semnul siluetei), aceasta continuă să fie net vizibilă drept consecinţă a lizereului hipertransparent datorat colecţiei aerice.

Un *volum şi mai mare de aer* determină pătrunderea acestuia şi în spaţiul dintre diafragm şi baza plămânului (a cărui langhetă antero-inferioară este ridicată, fiind acum abordată tangenţial de fasciculul de raze), care va constitui marginea superioară, convexă şi netă, a unei imagini clare semilunare, vizibilă între hemidiafragm şi baza plămânului.

Forme radioclinice particulare

Revărsatele mixte: hidro/hemo/piopneumotoraxul are imagine caracteristică, determinată de prezenţa simultană de aer şi lichid în cavitatea pleurală.

Pneumotoraxul sufocant („hiperpresiv", „cu supapă") se caracterizează prin acumularea progresivă a aerului în cavitatea pleurală până la atingerea unor presiuni pozitive înalte (+10 - +25 cm H_2O). Creşterea excesivă a presiunii pleurale este urmarea faptului că există o fistulă pleuro-pulmonară care funcţionează ca o supapă, prin care la început inspirul profund, ulterior manevrele expiratorii forţate cu glotă închisă (tusea etc.) „pompează" aer.

Pneumotoraxul sufocant poate complica evoluţia unui pneumotorax spontan şi poate urma ca o complicaţie a oxigenoterapiei hiperbarice; cel mai frecvent pneumotoraxul hipertensiv se întâlneşte în cursul ventilaţiei mecanice sau al manevrelor de resuscitare.

Drept rezultat se instalează un tablou clinic dominat de deteriorarea bruscă a situaţiei cardiorespiratorii a pacientului. Acesta prezintă polipnee cu tahicardie (peste 140), cianoză şi transpiraţii profuze, stare de şoc. Clasic, se considera că această deteriorare se explică prin reducerea debitului cardiac ca urmare a afectării întoarcerii venoase de către presiunea pozitivă intrapleurală. S-a demonstrat că în ciuda creşterii presiunii în vena cavă inferioară, vena cavă superioară, atriul drept, ventriculul drept şi artera pulmonară, în pneumotoraxul hiperpresiv nu se înregistrează nici o reducere (sau numai o reducere minimă) a debitului cardiac. În schimb, se constată o hipoxie severă ($PaO_2 \leq 30$ mmHg), în stare preterminală asociindu-se hipercapnia.

[3] Un clişeu cu raze dure, centrate pe baza plămânului, este o condiţie tehnică necesară pentru diagnostic.

O reacţie lichidiană pleurală, adesea prezentă, se traduce prin imagini hidroaerice. Examenul radiologic pulmonar poate releva imagini patologice în plămânul necolabat, care ajută la precizarea etiologiei pneumotoraxului.

Examenul computer tomografic poate evidenţia bulele aeriene inaparente pe radiografii, de aceea el este extrem de important în precizarea etiologiei în cazul unei recidive de PNO la pacienţi tineri. El identifică inclusiv mici reacţii lichidiene asociate şi devine extrem de util pentru diagnosticul corect al pneumotoraxului închistat al pneumotoraxului la bătrâni, al PNO asociat unui plămân cu modificări radiologice (preexistente sau posttraumatice), mai ales la bolnavii a căror stare nu permite investigarea în ortostatism.

Examenul funcţional respirator. În pneumotoraxul idiopatic, după reexpansionarea completă a plămânului şi în absenţa complicaţiilor lichidiene, funcţia pulmonară se înscrie de regulă în limitele normale. În pneumotoraxul acut, care colabează cel puţin 50% din volumul plămânului, apare imediat un grad de hipoxemie arterială care dispare în cursul următoarelor 24 ore.

În pneumotoraxul cu colaps mare (peste 2/3 din plămâni) volumele pulmonare şi schimbul gazos indică excluderea funcţională practic completă a plămânului afectat. S-a demonstrat însă că din aerul pătruns în pleură numai aproximativ 30% colabează plămânul, restul fiind preluat de dilatarea hemitoracelui homolateral.

În pneumotoraxul spontan secundar, deficitul funcţional este influenţat în mod decisiv de boala de fond. Amputările funcţionale pot fi severe în pneumotoraxul complicat sau cronicizat.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv este sugerat de durerea toracică acută asociată semnelor fizice de pneumotorax şi confirmat prin examen radiologic.

Diagnosticul diferenţial trebuie să ia în consideraţie durerea toracică de origine musculo-scheletală (traumatisme toracice şi fracturi costale fără pneumotorax, costocondrite), durerile ischemice sau infarctul miocardic, embolia sau infarctul pulmonar, pneumoniile sau pleuritele virale. Unele imagini radiologice pot „mima“ pneumotoraxul, ca de ex. bule emfizematoase voluminoase sau chisturi congenitale gigante. În asemenea cazuri sunt foarte utile documentele radiologice anterioare şi examenul în decubit lateral. În cazuri rare herniile diafragmatice pot preta la confuzie cu un pneumotorax bazal, dar examenul baritat al tubului digestiv clarifică diagnosticul.

Pneumotoraxul idiopatic poate fi diferenţiat de cel secundar prin vârsta tânără a bolnavului, lipsa altor antecedente patologice pulmonare (antecedente de pneumotorax spontan sunt prezente însă la o treime din bolnavi şi marchează recidivele) şi a anomaliilor radiologice în parenchimul pulmonar.

În pneumotoraxul spontan secundar boala primară este de cele mai multe ori cunoscută de bolnav şi/sau de medic, iar anamneza şi examenul radioclinic oferă date edificatoare (BPOC, tuberculoză, pneumonii necrotice etc.).

EVOLUȚIE, COMPLICAȚII, PROGNOSTIC

În ciuda tabloului clinic deseori alarmant, pneumotoraxul spontan primitiv este în mod obişnuit un accident relativ benign, cu tendinţă la autolimitare prin închiderea fistulei pleurale odată cu colabarea plămânului (*„pneumotorax idiopatic benign“*). După închiderea fistulei durerea toracică şi dispneea se atenuează sau dispar în primele 24 ore, hipoxemia arterială creată de hipoventilaţia plămânului afectat se reduce prin reflexe compensatorii, astfel încât în momentul stabilirii diagnosticului, acumularea aerului în cavitatea pleurală fusese deja spontan oprită şi eventual începuse resorbţia acestuia. Apariţia unui mic revărsat pleural de partea pneumotoraxului *hidropneumotorax*, complică o evoluţie prelungită a acestuia. Revărsatul pleural este exsudat, aseptic şi are evoluţie regresivă, odată cu rezoluţia aerului din cavitatea pleurală.

În pneumotoraxul secundar, în prezenţa unei boli pulmonare sau pleurale, care a afectat anterior funcţia respiratorie, se poate produce *o insuficienţă respiratorie*, mai ales în caz de pneumotorax important. Hipoxemia, hipercapnia şi acidoza respiratorie impun, în acest caz, un tratament urgent de reexpansiune.

Rareori se poate constitui un *piopneumotorax* (de la un abces pulmonar subpleural sau după puncţii pleurale septice) sau chiar un *hemopneumotorax* (prin ruptura unei aderenţe şi sângerare pleurală consecutivă sau în pneumotoraxul traumatic).

Recidiva pneumotoraxului se explică de cele mai multe ori prin multitudinea anomaliilor (*pulmonary blebs*) coexistente. Ea constituie o indicaţie netă pentru instituirea unor măsuri de provocare a simfizei pleurale (scleroterapie).

TRATAMENT

Tratamentul pneumotoraxului spontan are drept obiective:

a) combaterea simptomelor acute (dispnee, durere, anxietate etc.) prin decomprimarea plămânului şi medicaţie simptomatică;

b) restabilirea condiţiilor anatomice normale prin suprimarea colecţiei aeriene şi reexpansionarea plămânului;

c) prevenirea complicaţiilor şi recidivelor prin monitorizarea atentă a evoluţiei spontane şi eventual măsuri de provocare a simfizei pleurale;

d) eliminarea cauzei primare a accidentului pleural prin tratament medical şi/sau chirurgical al bolii de fond şi

e) recuperarea maximă a funcţiei respiratorii a plămânului.

Mijloace terapeutice curent folosite sunt:

a) **Decomprimarea plămânului**, care se realizează prin evacuarea parţială a aerului acumulat în pleură (exsuflaţie, aspiraţie), în scopul reducerii simptomelor acute şi corectării deplasării mediastinului. Este o măsură

necesară numai în cazul colecţiilor aerice voluminoase, care depăşesc 20% din volumul hemitoracelui. În unităţile medicale specializate, exsuflaţia pneumotoraxului se realizează cu ajutorul aparatelor de pneumotorax (care permit măsurarea volumului de aer evacuat şi presiunilor pleurale iniţiale şi finale) sau prin utilizarea unor aspiratoare electrice cu depresiune reglabilă.

În pneumotoraxul sufocant puncţia pleurală este o măsură de urgenţă, cu importanţă vitală. Practic, la un pacient cu simptome şi semne sugestive pentru un pneumotorax hiperpresiv, după ce s-a instituit *imediat oxigenoterapie cu concentraţii mari* (pentru a ameliora cât mai prompt şi mai amplu grava hipoxemie prezentă), se puncţionează cavitatea pleurală afectată, la nivelul *spaţiului doi intercostal anterior*, cu un ac gros montat (dacă e posibil prin intermediul unui robinet cu 3 căi) la o seringă de 50 ml umplută cu 10 ml ser fiziologic sau xilină.

Dacă aerul iese sub forma de bule prin lichidul din seringă, confirmând existenţa pneumotoraxului hiperpresiv, se desprinde seringa dar se lasă acul în cavitatea pleurală asigurând comunicarea acesteia cu atmosfera până la asigurarea uneia din formulele de drenaj aspirativ. Dacă lichidul din seringă este aspirat în cavitatea pleurală, diagnosticul de pneumotorax hiperpresiv se infirmă şi acul va fi retras.

b) **Medicaţia simptomatică.** Durerea toracică acută poate fi calmată prin administrarea de Algocalmin intravenos (1-2 fiole de 2-4 ori în 24 ore). În formele hiperalgice se poate recurge la Mialgin (100 mg intramuscular) sau Sintalgon (5 mg subcutanat) dacă nu există contraindicaţii (colaps vascular, hipoxemie cu hipercapnie, bronhospasm etc.). Oxigenoterapia este indicată în faza acută, hipoxemică a accidentului pleural. Măsuri de terapie intensivă sunt necesare în cazurile severe, complicate cu colaps cardio-circulator şi/sau infecţie acută cu piogeni a spaţiului pleural.

c) **Reexpansionarea plămânului.** Dacă fistula pleurală s-a închis, reexpansionarea plămânului se produce de regulă spontan (lent), prin resorbţia progresivă a aerului din cavitatea pleurală. Măsuri active nu sunt indicate decât în cazul persistenţei fistulei sau când patologia coexistentă impune accelerarea eliminării pneumotoraxului.

Viteza de resorbţie a aerului din cavitatea pleurală poate fi accelerată de până la patru ori prin administrarea de oxigen în concentraţie mare. La un pacient cu pneumotorax non-hipertensiv respirând aer atmosferic, suma gradienţilor de presiune pentru fiecare gaz este de numai 54 mmH_2O, ceea ce determină resorbţia unui volum gazos de 1,25% din volumul hemitoracelui, în 24 ore.

Metoda curent folosită este *drenajul pneumotoraxului prin sondă Pezzer*, introdusă după toracotomie „minimă", sau sondă simplă introdusă transparietal prin trocar metalic (care apoi este retras). După introducerea ei în pleură, sonda va fi racordată la un dispozitiv de sifonaj sub apă. Drenajul sub apă poate fi aplicat la orice alt tip de cateter sau sondă introdusă în cavitatea pleurală sau poate fi înlocuit cu accesorii (*industriale: one-way flutter*

valves de tip Heimlich), concepute să asigure permeabilitate într-o singură direcţie.

Drenajul sub apă prezintă avantajul de a permite controlul permanent al presiunii pleurale, reglarea presiunii minime de evacuare a aerului, identificarea fistulei pleurale încă deschise şi asocierea aspiraţiei active prin cuplare cu un aspirator electric. Evacuarea excesului de aer din pleură poate fi dirijată instruind bolnavul să execute din când în când expiraţii forţate sau să tuşească uşor pentru a crea presiuni pleurale supraatmosferice.

Drenajul aspirativ pe sondă al cavităţii pleurale pentru pneumotorax poate fi considerat ca o indicaţie terapeutică general valabilă, de la care fac excepţie numai:

- pacienţii cu pneumotorax spontan primitiv cu volum mic (20%) şi simptomatologie tolerabilă;
- pacienţii cu pneumotorax iatrogen de mic volum, neventilaţi mecanic.

La aceste categorii de bolnavi este adeseori suficientă o exuflare iniţială sau facilitarea unei resorbţii mai rapide prin administrarea de oxigen ori numai observaţia atentă a evoluţiei spontane.

Aspiraţia continuă este indicată numai în cazul în care, după 24 ore de sifonaj pleural, fistula bronhopleurală persistă, când pneumotoraxul spontan este secundar unei boli ce afectează sever funcţia respiratorie, de infecţia spaţiului pleural (ex.: stafilococie pleuropulmonară la copii).

Decizia de abandonare a drenajului cavităţii pleurale se ia atunci când poate fi demonstrată radiologic menţinerea unei reexpansiuni complete a plămânului la 4-24 ore după ce tubul de dren a fost obstruat cu pensa.

Edemul pulmonar de reexpansiune. Este o complicaţie rară dar gravă, uneori fatală chiar şi la persoanele tinere, anterior sănătoase, a reexpansiunii rapide a plămânului (determinată de o presiune intrapleurală foarte negativă, sub –20 cm H_2O), după o perioadă de colabare masivă, lichidiană sau aeriană, cu o durată de cel puţin 3 zile. Se datorează unei creşteri de permeabilitate vasculară, reflectată în conţinutul mare de proteine al lichidului de edem.

Simptomatologia debutează cu tuse persistentă şi senzaţie de constricţie toracică instalate imediat după o toracenteză evacuatorie masivă pentru aer sau lichid pleural, dacă în cursul acesteia se realizează presiuni pleurale înalt negative (sub –20 cm H_2O). Simptomele progresează în următoarele 24-48 ore, apar semne clinice şi radiologice de edem pulmonar pe arii din ce în ce mai mari homolateral şi apoi, eventual, controlateral, hipoxemie. Dacă pacientul supravieţuieşte primelor 48 ore, recuperarea este completă. Instalarea şi extinderea edemului poate fi întreruptă prin ventilaţie mecanică cu presiune pozitivă administrată în prima oră de la debut. În lipsa acesteia, pacientul beneficiază terapeutic de oxigenoterapie, diuretice, eventual intubare.

Profilaxia edemului pulmonar de reexpansiune. Această complicaţie poate fi evitată dacă în cursul unei toracenteze evacuatorii se poate evita apariţia unei presiuni pleurale foarte negative. Dacă aceasta poate fi monitorizată permanent pe durata evacuării aerului sau lichidului pleural, volumul extras poate fi şi de 5 000 ml fără a se instala un edem pulmonar *ex vacuum*.

În lipsa posibilităţii de a monitoriza presiunea intrapleurală, volumul evacuat într-o şedinţă e bine să nu depăşească 1000 ml.

Evaluarea unei fistule bronhopulmonare persistente. Monitorizarea clinico-radiologică, dar mai ales supravegherea drenajului aspirativ pleural, permite identificarea unei fistule bronhopulmonare care se traduce prin evacuarea permanentă sau intermitent repetată de bule de gaz din cavitatea pleurală. În această situaţie, după eliminarea printr-o inspecţie foarte atentă a posibilităţii de aspirare a aerului în cavitatea pleurală pe lângă tubul de dren la zona de inserţie sau la nivelul diverselor lui conexiuni, se impune administrarea intrapleurală de albastru de metilen şi urmărirea apariţiei lui în spută sau la examinarea endoscopică a arborelui bronşic.

Un tratament conservativ pentru primele 5-7 zile este justificat de faptul că cele mai multe fistule se închid spontan, sau după:

- repoziţionarea tubului de dren şi creşterea presiunii de aspiraţie la – 35 cm H_2O;
- instilarea intrapleurală a 50-60 ml de sânge proaspăt, recoltat de la pacient.

Dacă fistula persistă mai mult de 7 zile se recurge la tehnici medicale (pleurodeză prin instilare de talc steril sau soluţie de fibrină sau *„cleiuri" pe bază de cianoacrilaţi*) ori chirugicale (sutură sau rezecţie urmată de scarificarea pleurei prin toracotomie sau toracoscopie).

d) **Pleurodeza medicală.** Măsuri de provocare a simfizei pleurale sunt luate în consideraţie numai la un al doilea episod de pneumotorax spontan idiopatic, cel puţin jumătate dintre bolnavi nerecidivând. Pentru obliterarea spaţiului pleural se utilizează instilarea unor agenţi iritanţi ca soluţie de tetraciclină (0,5-1,0 g în 50-100 ml ser fiziologic), sânge proaspăt recoltat de la bolnav (50 ml), pudrajul cu talc steril ş.a.

e) **Intervenţii chirurgicale.** Tratamentul chirurgical are un câmp larg de aplicaţie în pneumotoraxul spontan, fie sub forma clasică, pe torace deschis (toracotomie), fie, din ce în ce mai frecvent, pe toracoscop. Intervenţiile cele mai frecvente sunt: toracotomie minimă cu drenaj aspirativ al aerului şi lichidelor patologice (sânge, puroi) din cavitatea pleurală; toracotomia urmată de măsuri vizând obliterarea spaţiului pleural (sutura fistulei, abraziunea pleurală cu meşe de tifon, pleurectomia parietală); toracotomia cu exereza teritoriilor segmentare sau lobare în care se găsesc leziuni care au generat perforaţia pleurală („blebs"-uri, bule de emfizem pulmonar, chisturi aeriene etc.).

f) **Kineziterapia.** Kineziterapia face parte integrantă din planul de măsuri curative şi recuperatorii în majoritatea bolilor pleurei, inclusiv pneumotoraxul spontan. Ea urmăreşte evitarea formării de aderenţe şi simfize întinse conducând la hipo- sau imobilitatea hemitoracelui şi conservarea maximală a funcţiei respiratorii a plămânului.

Conduita terapeutică se adaptează formei clinice a bolii. În majoritatea cazurilor de pneumotorax spontan primitiv soluţia de continuitate pleurală se închide spontan prin colabarea plămânului, astfel încât măsurile terapeutice

vizează rezolvarea simptomelor şi semnelor reziduale, prevenirea complicaţiilor şi recidivei şi recuperarea completă a bolnavului. Problemele terapeutice speciale ridică numai cazurile cu fistule largi şi reexpansiune dificilă a plămânului, reacţii lichidiene importante ale pleurei sau pneumotorax sufocant.

Volumul de aer acumulat în pleură şi gradul deplasării organelor mediastinale constituie un prim criteriu de opţiune în favoarea unei terapii conservatoare sau dimpotrivă active. Reducerea cu cel mult 20% a volumului plămânului este, în general bine tolerată şi afectează în mică măsură capacitatea fizică a pacientului. În asemenea cazuri nu sunt indicate măsuri active, ci numai tratament simptomatic (antalgice, tranchilizante) şi o urmărire radioclinică periodică a resorbţiei aerului din pleură care conduce în 2-3 săptămâni la reexpansionarea completă a plămânului. Deseori spitalizarea nu este necesară şi nici întreruperea prelungită a activităţii profesionale. La cazurile mai numeroase, la care volumul pulmonar este redus cu peste 20%, resorbţia spontană a aerului reclamă între 1,5 şi 3 luni, fapt care justifică aplicarea unor măsuri terapeutice destinate să accelereze reexpansiunea plămânului şi să evite complicaţiile rezultate din iritaţia prelungită a seroasei pleurale (reacţii lichidiene, pahipleurite reziduale). În aceste cazuri este indicată *exsuflaţia decompresivă*, deseori suficientă la cazurile cu colaps mediu (20-25%), pentru a facilita resorbţia totală a aerului şi acolarea pleurelor sau *toracotomia minimală* cu drenaj pe sondă Pezzer şi sifonaj sub apă. Nu există un acord unanim asupra limitelor indicaţiei toracotomiei cu drenaj sub apă al colecţiei gazoase pleurale (tabelul II). Unii autori recomandă sistematic, la toate cazurile cu volum mediu sau mare al pneumotoraxului, iar alţii numai în cazuri selecţionate cu pneumotorax recidivat, fistulă bronhopleurală persistentă, pneumotorax sufocant, colaps pulmonar rău tolerat sau profesii cu risc în caz de recidivă, ca aviatorii sau şoferii.

TABELUL II

Indicaţiile drenajului pe sondă a cavităţii pleurale în pneumotoraxul spontan

Pneumotorax sufocant
Dispnee persistentă
Pneumotorax voluminos (20%)
Colaps pulmonar în creştere
Plămân cu leziuni evidente radiologic
Lichid în pleură
Pneumotorax contralateral anterior
Ventilaţie mecanică (IPPV)*
Pneumotorax bilateral

* Presiune intermitent pozitivă.

În favoarea primei atitudini se invocă benignitatea intervenţiei, rapiditatea reexpansionării plămânului (24-48 ore), evitarea complicaţiilor şi constituirea unei simfize pleurale (cicatriceale) care previn recidivele. După alte păreri, incidenţa recidivelor este identică la toate cazurile tratate conserva-

tor, prin simplă exsuflaţie decompresibilă sau prin toracotomie minimală cu drenaj, iar proporţia cazurilor care recidivează după un prim accident pleural (20-30%) nu justifică aplicarea „ab initio" a unei metode chirurgicale.

Ţinându-se cont de faptul că reexpansiunea rapidă a plămânului obţinut prin toracotomie cu drenaj constituie totuşi un important avantaj sub aspectul evitării complicaţiilor şi accelerării recuperării, practicarea ei sistematică tinde să se generalizeze. Experienţa a arătat că aspiraţia continuă asociată drenajului sub apă nu este, în majoritatea cazurilor, necesară. Ea se impune însă în cazul persistenţei fistulei şi a spaţiului aerian pleural. Dacă aspiraţia continuă nu îşi verifică eficienţa în circa o săptămână de la instituirea ei, este indicată rezolvarea chirurgicală a cazului prin toracotomie cu sutura fistulei, obliterarea spaţiului pleural sau rezecţia segmentului sau locului lezat.

În *recidivele* pneumotoraxului spontan, care apare de regulă în primul an după episodul iniţial, este indicată tentativa de a oblitera spaţiul pleural prin repetarea toracotomiei minimale cu drenaj la care se asociază instilarea în pleură de agenţi chimici sau biologici cu efect iritant şi inductor al simfizei pleurale. După trei recidive unilaterale este indicată toracotomia cu pleurectomie parietală, intervenţie care conduce, în marea majoritate a cazurilor, la obliterarea definitivă a spaţiului pleural şi care nu antrenează decât o reducere minimă a funcţiei respiratorii.

Pneumotoraxul spontan este considerat drept *cronicizat* dacă reexpansionarea plămânului nu este încă obţinută după 3 luni sau mai mult de la tratament. Cauza cronicizării rezidă de regulă în persistenţa comunicării bronhopleurale datorită aderenţelor pleurale care se opun colabării plămânului, dimensiunii mari şi structurii particulare a fistulei (de ex. chist congenital rupt) sau multiplicităţii perforaţiilor pleurei (de ex. în emfizemul generalizat). Alteori pleura viscerală se îngroaşă şi devine rigidă, iar plămânul inexpansibil datorită stării inflamatorii prelungite, mai ales atunci când există şi revărsate lichidiene pleurale. Tratamentul pneumotoraxului spontan cronicizat este de asemenea chirurgical (sutura fistulei, decorticarea pulmonară, rezecţii pulmonare parţiale).

În cazurile de *pneumotorax spotan secundar*, preexistenţa unei boli pulmonare conferă accidentului pleural un caracter de gravitate clinică ce impune spitalizarea imediată a bolnavului şi măsuri de urgenţă pentru combaterea şi prevenirea insuficienţei cardiorespiratorii. La bolnavii cu emfizem pulmonar sau fibroze pulmonare fistulele bronhopleurale pot fi de mari dimensiuni şi cu tendinţă redusă la închidere spontană, fapt care impune drenajul pe sondă, cu aspiraţie continuă asociată; în caz de insucces după circa o săptămână, devine necesară o intervenţie chirurgicală pentru închiderea fistulei şi delimitarea pleurei, intervenţie nelipsită de riscuri datorită funcţiei pulmonare reduse. *Pneumotoraxul traumatic* produs prin fracturi costale, emfizemul interstiţial discret sau rupturi ale traheei, bronhiilor sau esofagului, necesită drenaj aspirativ continuu, măsuri de terapie intensivă şi tratament chirurgical adaptat fiecărei situaţii.

În *stafilocociile pleuropulmonare* şi în pneumoniile abcedate cu germeni gramnegativi, pneumotoraxul spontan este rezultatul necrozei piogene a parenchimului subpleural şi are de la început caracter de piopneumotorax care necesită drenaj chirurgical, tratament chimioantibiotic şi măsuri de terapie intensivă. În general, marea majoritate a cazurilor cu pneumotorax spontan secundar necesită toracotomie cu drenaj aspirativ continuu, destinat să evacueze atât aerul cât şi exsudatele pleurale. Reexpansionarea plămânului se produce în general lent.

În *pneumotoraxul sufocant* (hipertensiv) dispneea, hipoxemia şi hipertensiunea pleurală ating o intensitate care conferă măsurilor terapeutice de urgenţă o importanţă vitală. Exsuflaţia decompresivă şi imediată, cu mijloace aflate la îndemână şi în continuare sau, când este posibil, de la bun început, drenajul aspirativ continuu pe sondă sunt indicate drept conduită sistematică.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

LIGHT R.W. – Pleural Diseases, Williams & Wilkins, 1995.

NAUNHEIM K.S. et al. – Safety and efficacy of video-assisted thoracic surgical techniques for the treatment of spontaneous pneumothorax, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1995, 109, 1 198.

NELTON L.J. et al. – Incidence of spontaneous pneumotorax in Olmsted Country, Minnesota, 1950, 1974, *Am. Rev. Resp. Dis.*, 1979, 120, 1 379.

O'ROUKE J.P. et al. – Civilian spontaneous pneumotorax: treatment optins and long term results, *Chest*, 1989, 96, 1 302.

CAPITOLUL XX

EMPIEMELE PLEURALE

Prof. Dr. I.P. STOICESCU

Generalităţi. Definiţie. Clasificare 533
Etiologie 534
Patogenie 535
Morfopatologie 536
Tablou clinic 537
Explorări paraclinice 538
Diagnostic 540
Evoluţie. Complicaţii 540
Tratament 541
Bibliografie selectivă 544

GENERALITĂŢI, DEFINIŢIE, CLASIFICARE

Empiemele pleurale (sau pleureziile purulente) sunt definite ca afecţiuni ce se caracterizează prin acumularea de lichid purulent în spaţiul pleural. Afecţiunea este cunoscută de asemenea şi sub termenul de piotorax sau abces pleural. Aspectul purulent al lichidului pleural, adesea gros, cremos, în care examenul citologic pune în evidenţă predominanţa polinuclearelor şi examenul bacteriologic demonstrează prezenţa florei microbiene sau parazitare, se asociază cu un sindrom toxic-septic.

Empiemele pot fi clasificate pe baza criteriilor clinice, radiologice, evolutive, patogenice, bacteriologice etc. Împărţirea cea mai utilă, sub aspect practic este în empieme primitive şi secundare.

Empiemele *primitive* sunt colecţii purulente în cavitatea pleurală care nu au nici o legătură aparentă cu o altă cauză determinantă, de tipul intervenţiilor chirurgicale pe torace, fistule pleurobronşice, traumatisme toracice etc., şi care se dezvoltă ca rezultat al localizărilor primitive a infecţiei la nivelul pleurei, fără a exista soluţii de continuitate ale acesteia sau afecţiunii de vecinătate (pneumonii, abcese subfrenice, neoplasme etc.).

Empiemele *secundare* apar în contextul evoluţiei altor efecţiuni (parameta pneumonice, postoperatorii, post-traumatice etc.).

La adult în aproximativ 55% din cazuri infecţiile pleurale sunt secundare unor infecţii ale parenchimului pulmonar. La copii procentul se ridică la 75%.

Există o diferenţă semnificativă între empiemele primitive şi secundare în privinţa spectrului florei microbiene izolate, ceea ce creează şi implicaţii terapeutice specifice.

ETIOLOGIE

Empiemele pleurale recunosc în marea lor majoritate o etiologie *infecţioasă bacteriană* şi în cazuri mult mai rare *fungică* sau *parazitară.*

Principalele specii bacteriene implicate în etiologia empiemelor sunt grupate în tabelul I.

TABELUL I

Bacterii aerobe	*Bacterii anaerobe*
Streptococi	Fusobacterii
Stafilococi	*Bacteroides fragilis*
Colibacili	Peptococi
Proteus	Veillonela etc.
Klebsiella	
Pseudomonas aeruginosa	
Streptococcus pneumoniae	
Bacili tifici	
Micobacterii tuberculoase	

Incidenţa empiemelor cu streptococi s-a redus foarte mult faţă de trecut, cele cu *Streptococcus pneumoniae* au dispărut aproape complet.

Probleme deosebite pun încă empiemele cu stafilococi. Acestea sunt mai frecvente în ultima vreme, fiind întâlnite în special la copii. Uneori empiemele pleurale sunt produse de stafilococi „de spital", polichimiorezistenţi.

Tot mai frecvent din empiemele pleurale sunt izolate endobacteriacee (*E. coli, proteus, Klebsiella* etc.) şi *Pseudomonas aeruginosa,* a căror prezenţă impune măsuri terapeutice speciale.

Incidenţa izolării bacteriilor aerobe în caz de empiem variază în limite destul de largi, aşa cum rezultă din tabelul II.

TABELUL II

Incidenţa izolării unor germeni aerobi în caz de empiem

– Stafilococi	– 17-45%
– Enterobacterii	– 13-56%
– Streptococi, inclusiv S. pneumoniae	– 4-26%

Alte bacterii aerobe sunt mai puţin comune. Empiemele tuberculoase, categorie etiologică importantă înainte de era tuberculostatică, nu mai reprezintă în prezent decât rareori cauza empiemelor pleurale; ele se produc prin transformarea unei pleurezii serofibrinoase sau deversarea de conţinut cazeos din focare tuberculoase subpleurale.

Dispersia mare a rezultatelor bacteriologice se explică, în mare parte, prin modalităţile diferite de prelucrare a produsului patologic, prin tehnicile

neadecvate de recoltare şi transport la laborator şi prin folosirea unor metode inadecvate de detectare a bacteriilor anaerobe. În condiţii tehnice corecte, empiemele „sterile" sunt rare.

Prezenţa *germenilor anaerobi* în empiemele pleurale este semnalată în ultima vreme tot mai frecvent, motiv pentru care importanţa acestor bacterii în patologia pleurală a fost reconsiderată.

Adoptarea unor metode adecvate de recoltare şi prelucrare în scopul prezervării viabilităţii germenilor anaerobi duce la izolarea acestora într-un procent care ajunge până la 75%. De multe ori se izolează floră asociată, dar în 35% din cazuri se constată numai prezenţa florei microbiene anaerobe.

Speciile de germeni anaerobi mai frecvent izolate sunt: *Fusobacterium nucleatum, Bacteroides melaninogenicus, Peptostreptococcus, Peptococcus, Bacteroides fragilis, Fusobacterium necroforum.*

PATOGENIE

Majoritatea empiemelor sunt secundare unui alt proces infecţios.

Principalele focare iniţiale şi mecanismul prin care se însămânţează pleura sunt sintetizate în tabelul III.

TABELUL III

Focarele iniţiale şi modalităţi de însămânţare pleurală

Empiem	*Sursa*	*Modalităţi de însămânţare pleurală*
Primitiv	Bacteriene	Embolizare septică
Secundar	Focare pulmonare	
	- pneumonii	
	- bronhopneumonii	
	- bronşiectazii	
	- abcese pulmonare	Contiguitate-efracţie
	- infarct pulmonar	
	- neoplasm infectat	
	- tuberculoză	
	Focare extrapulmonare	
	- flegmoane parietale	
	- osteocondrite	Contiguitate-efracţie
	- osteomielite de coastă	
	- infecţii mediastinale	
	- abces subfrenic	
	- infecţii la distanţă	Embolie septică
	Traumatisme toracice	Hemitorace infectat
	Intervenţii chirurgicale	Suprainfecţie

În funcţie de focarul iniţial infecţia pleurală cu germeni anaerobi se realizează, preferenţial, cu anumite specii bacteriene. În tabelul IV sunt menţionate focarele iniţiale de infecţie şi germenii care produc infecţii cu germeni anaerobi, în funcţie de frecvenţa izolării lor în circumstanţele menţionate.

TABELUL IV

Germenii anaerobi izolaţi în funcţie de focarul iniţial

Focar iniţial	*Germeni*
Aspiraţie	– Peptostreptococ + Peptococ – Fusobacterium nucleatum – Streptococ microaerofil – Bacteroides melaninogenicus – Bacteroides fragilis
Amigdalită – amigdalectomie	– Fusobacterium necroforum
Gingivite – extracţii	– Peptostreptococ - peptococ – Bacteroides melaninogenicus – Fusobacterium nucleatum
Otite – otomastoidite	– Bacteroides fragilis – Peptostreptococ - peptococ
Bronşiectazii	– Fusobacterium – Peptostreptococ - peptococ
Traumatism toracic	– Clostridium – Peptostreptococ - peptococ
Infecţii peritoneale	– Peptostreptococ - peptococ

Se constată astfel că pneumoniile şi empiemele generate de aspiraţie sunt dominate de peptostreptococi şi *Fusobacterium nucleatum.* Sursa de infecţie cea mai frecventă pentru determinările pleuropulmonare cu *Fusobacterium necroforum* sunt amigdalitele. Empiemele post-operatorii şi post-traumatice sunt mai frecvent date de *Clostridium* sau peptostreptococi, iar cele care recunosc ca sursă infecţia pelvină sunt provocate în special de *Fusobacterium necroforum* sau coci grampozitivi anaerobi (peptostreptococi sau peptococi).

În afară de condiţiile locale (structura morfofuncţională a pleurei permiţând reacţia rapidă şi brutală a agresiunilor infecţioase), în dezvoltarea empiemelor pleurale intervin caracterul şi patogenitatea germenilor agresori şi terenul deficitar sau bolile asociate (alcoolism, diabet zaharat, ciroză, condiţii cu imunodepresie).

MORFOPATOLOGIE

Modificările anatomopatologice diferă în funcţie de stadiul de dezvoltare al empiemelor. Introducerea pe scară largă a puncţiei biopsice ca investigaţie a pleureziilor a oferit posibilitatea aprecierii mai exacte a modificărilor ce survin în contextul evoluţiei procesului infecţios. Astfel, procesul patologic se dezvoltă în 3 stadii: de difuziune, de colecţie şi de închistare.

Stadiul *iniţial* sau stadiul de *difuziune* se caracterizează prin fenomene inflamatorii în care seroasa pleurală apare edemaţiată şi congestionată; ca element caracteristic este descuamarea mezoteliului cu realizarea unor zone denudate acoperite cu exsudat fibrinos gălbui. În această perioadă, lichidul

apare adesea serocitrin, uşor tulbure, semn că nu au început încă fenomenele de liză celulară. Totuşi, examenul microscopic al lichidului arată un aspect citomorfologic în care, pe lângă mezoteliile descuamate, se găsesc cu predominanţă granulocite neutrofile, cu fenomene de citoliză şi germeni microbieni fagocitaţi. Lichidul în această fază este fluid, de obicei liber în marea cavitate pleurală, iar pleura suplă. Leziunea pulmonară subiacentă, atunci când există, este în plină evoluţie. Stadiul corespunde direct din punct de vedere clinic unui tablou infecţios acut cu indicaţie de tratament medical. Lipsa de transformare purulentă a lichidului în această fază poate crea falsa impresie că este vorba de o pleurezie cu „lichid clar“ care necesită o altă atitudine terapeutică. Un tratament medical bine condus poate duce la vindecarea fără sechele a empiemelor descoperite, în acest stadiu.

Stadiul următor, aşa-zis de *colecţie*, reprezintă etapa propriu-zisă de transformare purulentă a lichidului pleural. Acesta devine franc purulent şi mai consistent. Microscopic se evidenţiază dominanţa aproape în exclusivitate a granulocitelor neutrofile şi mezoteliilor intacte şi alterate.

Caracteristic pentru evoluţia empiemelor este închistarea rapidă prin crearea de zone de simfiză; aceasta se constituie relativ precoce prin adeziunea fibrinoasă dintre cele două pleure, viscerală şi parietală, liantul fiind constituit de stratul de fibrină exsudat. Nefiind încă vorba de organizare fibrinoasă (adeziune fibroasă) simfiza poate fi reversibilă fie spontan, fie prin introducerea de fibrinolitice în cavitatea pleurală.

Stadiul următor, de *închistare* propriu-zisă, se caracterizează prin constituirea unor „pungi“ pleurale delimitate de simfiză. Pleura în vecinătatea acestei pungi apare îngroşată, edemaţiată, cu transformare fibronoasă. Pereţii pungii propriu-zise suferă transformări datorate procesului infecţios cronic, transformări ireversibile de tip fibros care realizează rigiditatea pleurelor.

TABLOU CLINIC

Debutul, de obicei insidios, este legat de faptul că majoritatea empiemelor sunt *secundare* unor procese infecţioase bronhopulmonare. Adesea, pe fondul unei evoluţii aparent favorabile a procesului pulmonar, fenomenele acute iniţiale reapar, marcând debutul empiemului.

Empiemele *primitive* debutează acut, zgomotos, cu dureri toracice intense, tuse seacă, febră în platou, alterarea importantă a stării generale. Pacientul adoptă adesea o poziţie antalgică căutând să limiteze mişcările respiratorii.

La bătrâni şi trataţi, debutul poate fi atipic şi înşelător cu afebrilitate, dureri toracice moderate, tuse fără expectoraţie şi declin progresiv al stării generale.

În **perioada de stare** bolnavul prezintă dureri toracice, febră, tuse seacă şi dureroasă, la care de adaugă dispneea. Febra este de obicei mare (39-40°), cu frisoane şi modificări generale: transpiraţii, facies pământiu, inapetenţă, slăbire, oligurie.

Apariţia expectoraţiei abundente, adeseori fetidă, semnalează efracţia pleurei viscerale şi constituirea fistulei pleurobronşice.

Examenul obiectiv toracic descoperă matitatea francă, abolirea vibraţiilor vocale şi a murmurului vezicular, semne care indică existenţa unui revărsat pleural. Uneori mai pot fi prezente edeme ale peretelui toracic – în zona de matitate – şi adenopatie axilară. Confirmarea pleureziei purulente se face prin puncţie pleurală.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Investigaţiile paraclinice şi în special examenul radiologic, puncţia pleurală şi examenul citobacteriologic sunt principalele verigi de susţinere a diagnosticului.

1. Examenul radiologic, efectuat obligatoriu de faţă şi de profil, precum şi examenul tomografic, când se bănuiesc determinări simultane parenchimatoase pulmonare, precizează topografia şi volumul aproximativ al colecţiei lichidiene pleurale.

Aspectul radiologic, în cazul în care pleurezia este *liberă în marea cavitate,* constă într-o opacitate omogenă, bine delimitată spre parenchimul pulmonar, situată bazal extern, ocupând sinusul costodiafragmatic şi descriind pe examenul radiologic de faţă, în porţiunea superioară, o curbă cu concavitatea către hil, conturul fiind şters în zona acestei linii (fig. 1).

În cazul în care cantitatea de lichid este mai mare, mediastinul apare deplasat spre partea sănătoasă.

Pleurezia purulentă are tendinţa rapidă spre închistare, aşa încât aspectul clasic, de revărsat pleural, este rar întâlnit.

În cazul *închistării,* limita superioară a opacităţii devine convexă, bombând către parenchimul pulmonar (fig. 2). Închistarea se produce cel mai frecvent la baza plămânului dar pot apărea închistări cu localizări diverse, de preferinţă în zonele dorsale, paravertebrale şi interscizurale. Uneori cloazonările multiple delimitează mai multe pungi care pot comunica între ele.

Aspectul acestor opacităţi, uneori de forma unui menisc, sub tensiune, creează adesea confuzii cu formaţiuni tumorale pulmonare, pleurale sau ale peretelui toracic (fig. 3, 4).

Datorită tensiunii lichidului, imaginea clasică „în picătură“ nu se mai formează, făcând dificilă discriminarea dintre o pleurezie închistată şi o formaţiune tumorală pulmonară sau pleurală.

Apariţia unei imagini hidroaerice atestă cu certitudine o fistulă pleuropulmonară, dacă nu s-au efectuat în prealabil puncţii pleurale, sursă posibilă de aer în cavitatea pleurală.

Examenul radiologic în poziţia culcat, manevră efectuată pentru a stabili prezenţa lichidului în cavitatea pleurală, poate crea confuzii în cazul pleureziilor purulente, întrucât datorită închistării frecvente, imaginea radiologică nu se modifică (mobilizează).

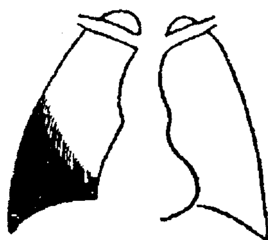


Fig. 1 – Pleurezie liberă în „marea cavitate".

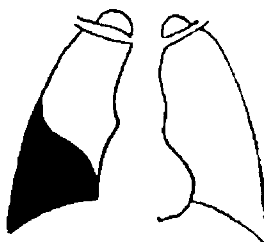


Fig. 2 – Pleurezie închistată în marea cavitate.

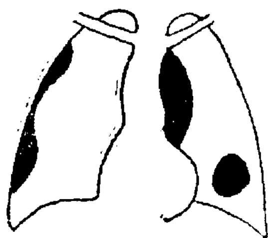


Fig. 3 – Pleurezie „în picătură".

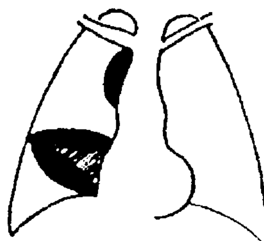


Fig. 4 – Pleurezie închistată intrascizural „în mustăţi de husar".

2. **Puncţia pleurală** este elementul esenţial pentru diagnostic, precizând existenţa lichidului în cavitatea pleurală, precum şi aspectul acestuia. Recoltarea probelor pentru examenul bacteriologic necesită precauţii suplimentare.

Puncţia se face în plină matitate, preferându-se folosirea unor ace mai groase şi suficient de lungi întrucât peretele toracic poate fi îngroşat prin edem sau/şi depozite fibrinoase, iar lichidul este cremos şi are vâscozitate crescută.

Se preferă ca puncţia să evite zonele cele mai declive ale opacităţii, deoarece în aceste zone se adună de obicei reziduuri dense greu de evacuat prin ac.

Când pe ac nu se aspiră lichid şi totuşi există suspiciunea unui empiem, cu acul plasat în plină opacitate, se introduce o cantitate mică de ser fiziologic sau xilină în scopul fluidifierii lichidului, după care se aspiră din nou. Fără a efectua această manevră, lichidul care este de obicei de consistenţă crescută, nu poate fi evacuat.

Aspectul lichidului extras poate fi tulbure, purulent cremos, verzui, ciocolatiu sau hemoragic. De asemenea lichidul poate fi inodor sau fetid. Fiecare din aspectele menţionate poate fi un element de orientare diagnostică.

3. **Examenul bacteriologic** din lichid constituie elementul de bază al diagnosticului şi stabilirii conduitei terapeutice.

Recoltarea de probe pentru examenul bacteriologic, microscopic şi în cultură, în anaerobioză, este obligatoriu în cazul empiemelor pleurale. Chiar în situaţia în care examenul bacteriologic în anaerobioză nu poate fi efectuat, însăşi evidenţierea germenilor la examenul microscopic şi absenţa creş-

terii acestora în culturi efectuate în aerobioză ridică suspiciunea de infecţie cu bacterii anaerobe.

În plus, aspectele morfologice evidenţiate de examenul microscopic asociate cu lipsa creşterii în aerobioză, sugerează existenţa unei infecţii cu germeni anaerobi de tipul fusobacterium, bacteroides, peptococi etc.

În condiţiile semnalate, fetiditatea produsului constituie un element de certitudine pentru diagnosticul de infecţie cu bacterii anaerobe.

4. Examenul citomorfologic al lichidului evidenţiază prezenţa în număr mare a polimorfonuclearelor intacte sau degenerate.

5. Alte investigaţii paraclinice. Hemoleucograma arată de obicei un grad variabil de anemie, hiperleucocitoză – adesea peste 20 000/mm^3 – cu predominanţa polimorfo nuclearelor (80-90%) şi VSH mult mărită.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. În stadiul de difuziune, de constituire a empiemului, de obicei nu sunt suficiente elemente de susţinere a diagnosticului. De abia după 36-48 ore, când apare colecţia lichidiană, diagnosticul poate fi suficient pe baza datelor clinice şi radiologice, puncţia pleurală urmând să confirme caracterele revărsatului pleural.

Adesea pleureziile închistate necesită fixarea locului de puncţie prin reperare radiologică prealabilă. Apariţia expectoraţiei sau a unei vomici nete, precum şi a unei imagini radiologice hidroaerice pledează pentru constituirea unei fistule pleurobronşice.

Existenţa fistulei pleurobronşice poate fi confirmată prin introducerea de albastru de metilen 1% în cavitatea pleurală, urmărindu-se eliminarea acesteia prin spută, în caz de existenţă a unei fistule pleurobronşice.

Diagnosticul diferenţial. Imaginea radiologică polimorfă dată de procesele de cloazonare şi de închistare obligă adesea la diagnosticul diferenţial cu formaţiuni tumorale, chisturi hidatice, pahipleurită, pneumonii etc. Diagnosticul diferenţial este similar cu cel al pleureziilor închistate, indiferent de etiologia lor.

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Complicaţiile apar în general drept consecinţă a pierderii momentului optim de intervenţie terapeutică sau a adoptării unor mijloace terapeutice inadecvate.

Local empiemul se poate complica cu *fistula pleurobronşică* sau mult mai rar *pleuroparietală.* În cazul fistulei pleurobronşice vehicularea unei cantităţi mari de lichid pleural prin arborele bronşic, poate avea ca rezultat *însămânţarea parenchimului pulmonar,* sau *suprainfecţia cavităţii pleurale* cu alţi germeni decât cei iniţiali.

La **distanţă** pot apărea *metastaze septice* la nivelul altor seroase sau chiar septicemie. Sindromul toxicoseptic iniţial precum şi evoluţia cronică a

unor empieme au ca rezultat dezvoltarea unor *complicații generale* de tipul anemiei secundare septico-toxice, amiloidozei, denutriției.

TRATAMENT

Rapiditatea dezvoltării procesului patologic în caz de empiem pleural, impune de cele mai multe ori adoptarea unor măsuri terapeutice urgente, chiar înainte de a cunoaşte rezultatul examenului bacteriologic.

Obiectivele tratamentului sunt combaterea infecției locale şi generale precum şi asigurarea reexpansiunii pulmonare cu minimum de sechele.

Condițiile pe care trebuie să la îndeplinească acest tratament sunt:

– să fie instituit cât mai rapid, înainte de apariția complicațiilor;

– să fie adaptat factorului etiologic şi ghidat de examenul bacteriologic al lichidului;

– să fie corect condus în ceea ce priveşte asocierea medicamentelor şi stabilirea duratei optime de administrare;

– să nu fie toxic pentru organism, sau cât mai puțin toxic;

– să asigure vindecarea fără sechele anatomice sau funcționale.

1. **Tratamentul antibiotic general.** Administrarea antibioticelor pe cale generală are indicație absolută pentru empiemele pleurale surprinse în faza de constituire, de difuziune; tratamentul antibiotic vizează atât infecția pleurală cât şi celelalte localizări ale infecției. Odată constituită pahipleurita, penetrația antibioticelor în cavitatea pleurală este mult diminuată în cazul administrării lor pe cale generală, ceea ce impune alte variante de tratament.

În cazul infecțiilor cu *germeni aerobi* evidențierea acestora prin examenul bacteriologic precum şi stabilirea spectrului de sensibilitate orientează corect asupra alegerii antibioticului.

Probleme deosebite pun infecțiile cu stafilococi rezistenți sau cu germeni oportunişti de tipul *Pseudomonas aeruginosa, Proteus* ş.a. În astfel de situații antibiograma bacteriilor izolate din lichidul pleural este singura în măsură să stabilească antibioticul adecvat.

Tratamentul empiemelor cu *germeni anaerobi* se detaşează ca importanță în cazul empiemelor pleurale, frecvența şi gravitatea acestor infecții fiind cu mult mai mare decât a celor cu germeni aerobi.

Diagnosticul de infecție cu germeni anaerobi este facilitat de fetiditatea lichidului pleural la care se adaugă polimorfismului microbian evidențiat pe frotiu şi lipsa dezvoltării germenilor în condiții de aerobioză.

Bacteriile anaerobe au un spectru de sensibilitate cunoscut şi relativ constant.

Tabelul V ilustrează spectrul de sensibilitate al principalilor germeni anaerobi.

Penicilina G, metronidazolul şi cloramfenicolul sunt folosite ca medicamente de elecție pentru tratamentul empiemelor cu anaerobi. Această opțiune este explicată de eficacitatea satisfăcătoare a acestor antibiotice, şi de acce-

TABELUL V

Spectrul de sensibilitate a germenilor anaerobi la unele medicamente

Antibiotic	*Bacteroides fragilis*	*Bacteroides. Alte specii*	*Fusobacterium*	*Stafilococcus*	*Peptostreptococus*	*Peptococ*	*Bac. gr. + nesporulate*
Penicilina	R	R±	PS	S	S	PS	S
Oxacilina	R	R±	PS	S	S	PS	S
Ampicilina	R	R±	PS	S	S	PS	S
Amoxicilină + acid clavulanic	S	S	S	S	S	PS	S
Macrolide	PS	PS	PS	S	S	PS	S
Cloramfenicol	S	S	S	S	S	PS	S
Lyncomicina	R±	S	S	S	S	PS	S
Clyndamicina	S	S	S	S	S	PS	S
Tetracicline	R±	R±	PS	PS	R±	R±	PS
Metronidazol	S	S	S	PS	R±	R±	PSR

Legenda:

R – rezistent, R ± – multe tulpini rezistente, PS – parţial sensibil, S – sensibil

sibilitatea dificilă la clyndamicină, lyncomicină şi unele cefalosporine (Cefaloridina, Cefoxitina). Chiar când sunt disponibile, efectele lor secundare, mult mai frecvente, şi costul ridicat obligă la utilizarea de preferinţă a penicilinei, metronidazolului sau cloramfenicolului ca tratament iniţial.

De subliniat că aminoglicozidele (streptomicina, kanamicina şi gentamicina) sunt total lipsite de eficacitate împotriva bacteriilor anaerobe; ele pot avea chiar un efect defavorabil prin distrugerea în masă a bacteriilor aerobe facilitând prin acesta dezvoltarea germenilor anaerobi. Aminoglicozidele pot fi prescrise în caz de empiem pleural produs de asocierea florei anaerobe cu cea aerobă.

Prin efectul lor nefrotoxic, aminoglicozidicele pot agrava determinările renale frecvent întâlnite în infecţiile cu anaerobi.

În privinţa dozei şi duratei de administrare tratamentul empiemelor implică anumite particularităţi. În faza de constituire şi în faza de colecţie asocierea tratamentului pe cale generală cu cel local este obligatoriu. Odată constituită pahipleurita, dezvoltarea ţesutului fibros puţin vascularizat se opune pătrunderii în cavitatea pleurală a antibioticelor administrate pe cale generală. În aceste condiţii, în fazele tardive ale empiemelor, tratamentul local se situează pe primul plan, administrarea medicamentelor pe cale generală având cel mult un rol secundar.

Doza de penicilină recomandată este ordinul a 10-20 megaunităţi/zi administrate în perfuzii endovenoase, preferabil fracţionate în două perfuzii de

câte 3-4 ore la interval de 12 ore. Dacă nu sunt posibile 2 perfuzii, doza totală se administrează într-o singură perfuzie matinală completându-se cu 800 000-1 200 000 u procain – penicilină (Efitard), la 12 ore.

În funcţie de severitatea şi particularităţile fiecărui caz se poate administra asociat şi metronidazol, în special când se suspectează o infecţie cu bacterii de tipul *Bacteroides fragilis*. Doza de metronidazol este de 2 g/zi/per os sau perfuzabil. β–lactaminele asociate cu ac. clavulanic sunt agreate chiar dacă este vorba de germeni de tipul *bacteroides fragilis*.

Cloramfenicolul deşi are o folosire extrem de limitată în infecţii, în empiemul pleural cu germeni anaerobi este eficace şi este frecvent recomandat, acoperind un spectru de sensibilitate bacteriană foarte mare.

Alte antibiotice sau chimioterapice sunt apreciate şi în prezent, ca medicaţie „de rezervă", utilizarea fiind extrem de utilă în cazul în care medicaţia de elecţie nu poate fi administrată din diverse motive.

Durata tratamentului antibiotic se stabileşte în funcţie de evoluţia procesului infecţios local; de regulă se continuă până la dispariţia lichidului purulent sau până la stabilizarea radiologică şi dispariţia purulenţei lichidului.

2. De aceeaşi importanţă, dacă nu mai mare, este **tratamentul local** care are ca prim obiectiv evacuarea puroiului, sterilizarea pleurei, prevenirea constituirii cloazonărilor şi simfizelor, a pahipleuritei şi fistulei pleurobronşice sau pleuro-parietale.

De regulă tratamentul antibiotic corect nu reuşeşte să sterilizeze focarul infecţios pleural, atâta timp cât nu se asigură drenajul cavităţii pleurale pe cale medicală sau chirurgicală.

Puncţia pleurală pentru evacuarea puroiului, efectuată cu ac suficient de gros în faza de constituire a colecţiei, este adesea suficientă atunci când se asociază tratamentului general. Introducerea locală de antibiotice este obligatorie, fiind unul din mijloacele esenţiale de combatere a procesului infecţios. Odată cu evacuarea colecţiei lichidiene se tentează aspirarea plămânului la perete.

La sfârşitul evacuării revărsatului pleural purulent sau numai puriform, este necesară efectuarea de spălătură pleurală cu substanţe antiseptice (cloramină 3% şi/sau ser fiziologic), cu scopul diminuării densităţii agentului patogen şi înlăturarea reziduurilor pleurale (sfacele, fibrină, puroi etc.).

Pentru fluidizarea conţinutului şi împiedicarea organizării fibrinei se pot introduce intrapleural enzime proteolitice (alfachemotripsină 50-150 mg sau streptokinază 200 mii unităţi), cu recomandarea evacuării conţinutului pleural după o perioadă de 8 ore.

Puncţiile se repetă iniţial zilnic, mărindu-se apoi intervalul între ele, în funcţie de evoluţia conţinutului pleural şi a simptomatologiei generale.

Unii autori recomandă *pleurotomia* cu drenarea cavităţii pleurale chiar în stadiile precoce ale empiemului. *Aspiraţia continuă* efectuată prin tubul de dren şi spălătura pleurală largă cu introducerea de antibiotice ar constitui atitudinea terapeutică ideală.

În practică pleurotomia se indică în cazul în care după primele 2-3 puncţii lichidul nu are tendinţă la scădere şi de clarificare şi starea generală nu se ameliorează.

Fistula pleurobronşică este în majoritatea cazurilor indicaţie de pleurotomie cu aspiraţie.

3. Este foarte greu să se stabilească cu precizie limita de la care o pleurezie purulentă nu mai poate fi rezolvată pe cale medicală necesitând soluţii chirurgicale. Se admite că după 30 zile în care tratamentul medical nu rezolvă obiectivele propuse, boala trebuie considerată cronicizată, situaţie în care se indică asocierea **tratamentului chirurgical.**

În indicaţiile pentru tratament chirurgical, trebuie avute în vedere, în egală măsură, pe lângă durata empiemului, evoluţia clinică staţionară sau nefavorabilă, aspectul radiologic cu progresie către pahipleurită, persistenţa infecţiei stabilită prin controale bacteriologice etc.

Obiectivul tratamentului chirurgical este de eliminare a pungilor pleurale fie prin drenaj aspirativ, fie prin decorticare sau exereze pleuropulmonare, toracoplastii etc.

Kinetoterapia instituită în faze cât mai precoce este un adjuvant foarte preţios în tentativa de reducere a sechelelor funcţionale date de constituirea simfizelor.

4. **Tratamentul profilactic** al empiemelor pleurale, astăzi când arsenalul antibiotic se îmbogăţeşte cu noi produse, este un deziderat relativ uşor de realizat, cu condiţia adoptării unei tactici terapeutice adecvate pentru focarele primitive de infecţie.

CAPITOLUL XXI

SINDROMUL MEDIASTINAL

Conf. O. BERCEA

Definiţie 545
Etiologie 545
Patogeneză. Fiziopatologie 545
Manifestări clinice 546
Diagnostic 548
Tumori mediastinale 550
Adenopatii mediastinale 556
Alte boli şi leziuni mediastinale 557
Tratament 560
Bibliografie selectivă 561

Definiţie. Sindromul mediastinal este un sindrom radioclinic traducând dezvoltarea în spaţiul conjunctiv mediastinal a unor procese patologice de etiologie variată care au drept trăsături comune mărirea umbrei radiologice a mediastinului şi/sau perturbări de natură compresivă sau invazivă ale tranzitului fiziologic prin marile căi vasculare, aeriene, digestive şi nervoase ale mediastinului.

Etiologie. Patologia mediastinală include următoarele grupe de afecţiuni: 1) tumori primitive sau metastatice; 2) adenopatii benigne sau maligne; 3) un grup heterogen cuprinzând boli inflamatorii (mediastinite), unele afecţiuni ale marilor vase (anevrisme) sau esofagului (megaesofag, diverticule), emfizemul şi herniile mediastinale.

Convenţional, patologia mediastinului nu include bolile cordului.

PATOGENEZĂ. FIZIOPATOLOGIE

Patologia mediastinului este dominată de neoplaziile benigne şi maligne având ca punct de plecare organe şi ţesuturi normale (timus, ganglioni limfatici, căi nervoase etc.) sau anomalii ale dezvoltării embrionare (disembrionare).

În cursul evoluţiei lor, tumorile mediastinale parcurg de regulă o fază de latenţă clinică, mai lungă pentru cele benigne şi mai scurtă pentru cele maligne. Apariţia manifestărilor clinice ale sindromului mediastinal corespunde de cele mai multe ori unui grad avansat de compresie şi/sau invazie a căilor de tranzit care se găsesc în mediastin.

Stenoza extrinsecă a segmentului intratoracic al traheei nu influenţează semnificativ fluxul ventilator decât atunci când diametrul conductului atinge dimensiuni milimetrice. Caracteristic este pentru stenozele fixe scăderea fluxului maximal atât în inspiraţie cât şi în expiraţie. Dacă stenoza este variabilă (influenţată de variaţiile presiunii pleurale) scăderea fluxului expirator este dominantă. În repaus nu apar perturbări ale ventilaţiei decât atunci când stenozele sunt foarte strânse.

Stenozarea unilaterală a bronşiilor primitive antrenează diminuarea fluxului aerian prin conductul afectat. Drept urmare depresiunea pleurală inspiratorie creşte excesiv în inspiraţie determinând atracţia mediastinului de partea bolnavă (semnul radiologic Holzknecht-Jacobson).

Circulaţia de întoarcere poate fi parţial sau complet blocată la nivelul venei cave superioare (sindrom cav superior) ceea ce creează stază venoasă bronhiocefalică şi devierea fluxului sanguin în vena mamară internă, de unde retrograd poate ajunge pe căi colaterale în venele cave sub nivelul obstrucţiei. Dacă obstacolul este situat deasupra confluenţei cu vena azigos calea colaterală este reprezentată de anastomozele venei mamare interne cu mica venă azigos superioară care conduce sângele în marea venă azigos. Dacă obstrucţia blochează şi confluenţa azigos-cavă sau numai vena cavă, dar sub nivelul confluenţei azigos-cavă (intrapericardic), sângele venos ajunge pe căi anastomotice în afluenţii venei cave inferioare (venele lombare ascendente, vena epigastrică profundă).

Circulaţia venoasă colaterală se evidenţiază clinic la nivelul tegumentelor toracelui şi abdomenului (vene turgescente) cu particularităţi topografice dependente de sediul obstacolului (vezi şi „Manifestări clinice").

Mai puţin frecvente sunt anomaliile circulatorii determinate de compresia sau invazia marilor vase arteriale mediastinale.

Tranzitul esofagian poate fi perturbat prin compresie şi/sau invazia parietală (perturbarea peristalticei cu încetinirea tranzitului, reflux esofagian şi/sau eso-bronşic).

Afectarea căilor nervoase motorii mediastinale are drept urmare pareza sau paralizia muşchilor aferenţi. Astfel, paralizia unilaterală a diafragmului, prin interceptarea frenicului, determină ascensionarea inspiratorie a acestuia concomitent cu contracţia (coborârea) hemidiafragmului indemn („respiraţie paradoxală", semnul radiologic Kienboeck).

MANIFESTĂRI CLINICE

Afecţiunile mediastinale pot avea o simptomatologie proprie, dependentă de natura procesului patologic (tumoră malignă, limfom malign, tuberculoză, sarcoidoză, tumoră benignă etc.) dar deseori săracă şi nespecifică şi o simptomatologie „de împrumut" traducând interesarea organelor şi formaţiunilor mediastinale comprimate sau, în cele maligne, invadate.

Compresiunea traheei se manifestă prin dispnee de tip inspirator şi expirator, tiraj suprasternal şi supraclavicular, cornaj, jenă retrosternală, iar

cea a **bronşiilor mari** prin stridor inspirator şi expirator, raluri bronşice, opresiune retrosternală şi dispnee, uneori astmatiformă. Tusea produsă de compresiunea marilor conducte bronşice este de obicei uscată şi zgomotoasă şi poate avea o tonalitate metalică sau caracter bitonal ori convulsiv.

Compresiunea esofagului determină tardiv tulburări disfagice, deseori intermitente, cu senzaţia de oprire a bolului alimentar sau de contracţie dureroasă la trecerea alimentelor. Regurgitaţiile, vărsăturile şi sughiţul sunt relativ rare şi survin în fazele avansate ale procesului morbid.

Deplasarea şi compresia arterelor mari (aorta şi ramificaţiile ei) poate produce: pulsaţii suprasternale şi supraclaviculare, suflu sistolic la focarul aortic şi/sau la pulmonară, puls radial şi/sau carotidian de amplitudine mică şi, uneori, inegal şi asincron la cele două membre superioare, hipotensiune arterială, indice oscilometric redus, insuficienţă cardiacă (rar).

Compresiunile venoase, mai frecvente decât cele arteriale datorită lipsei de rigiditate a peretelui venos, interesează de regulă sistemul cav superior şi se traduc prin: fenomene inconstante de stază venoasă cerebrală (cefalee, vâjâituri în urechi, epitaxis, insomnie sau somnolenţă şi, eventual, tulburări vizuale), cianoza feţei şi membrelor superioare sau numai a buzelor şi unghiilor, edem al gâtului sau cuprinzând şi faţa, umerii şi partea superioară a toracelui (edem „în pelerină“) şi circulaţie venoasă colaterală, a cărei topografie poate da indicaţii asupra sediului compresiunii. Astfel, *vena cavă superioară* poate fi blocată deasupra, sub, sau chiar la nivelul confluenţei venei azigos. În prima situaţie staza interesează capul şi membrele superioare (turgescenţă venoasă), iar circulaţia colaterală, puţin evidentă superficial, ia calea venelor mamare interne şi intercostale ajungând în vena azigos. În a doua situaţie, de obstrucţie intrapericardică a venei cave superioare, sângele trece retrograd prin vena azigos spre vena cavă inferioară, determinând o circulaţie colaterală vizibilă la baza toracelui. În sfârşit, blocarea concomitentă a venelor cavă superioară şi azigos creează o stază venoasă importantă şi o circulaţie colaterală intensă varicoasă, superficială şi profundă, extinsă pe torace şi partea superioară a abdomenului (de tip cavo-cav anazigotic). *Compresiunea venei cave inferioare* determină o circulaţie colaterală evidentă mai ales pe abdomen şi la baza toracelui. Sindromul compresiunii venoase este deseori absent sau discret, formele lui marcate trădând de regulă un proces patologic avansat.

Compresiunea canalului toracic poate da naştere la pleurezii cu revărsate chiloase, sau foarte rar, sindromului Ménétrier (hiperestezie abdominală, a hemitoracelui şi membrului superior stâng, pleurezie bilaterală, ascită şi edeme ale membrelor inferioare).

Tulburările neurologice în sindromul mediastinal includ: dureri toracice, inconstante, variate ca tip (nevralgii intercostale, frenice sau cervico-brahiale, dureri cu punct fix, jenă sau opresiune retrosternală, dureri de tip anginos); tulburări laringiene (disfonie şi voce bitonală prin paralizie recurenţială stângă antrenând paralizia glotei); compresiunea nervului frenic (pareză sau paralizie hemidiafragmatică, sughiţ); afectarea nervilor vagi (tahicardie,

hipertensiune arterială, sialoree, tulburări respiratorii); compresiunea lanţului simpatic (sindrom Claude Bernard-Horner, produs de paralizia simpaticului cervical, cu midriază, enoftalmie şi micşorarea fantei palpebrale sau sindromul de excitaţie Pourfour du Petit, cu caractere inverse celui precedent); afectarea plexului brahial (umăr dureros, brahialgii, paralizii şi atrofii ale membrului superior); leziuni de compresie medulară (tumoră dezvoltată prin găurile de conjugare).

Sindromul mediastinal, în diferitele variante menţionate, este foarte rar complet şi tipic. De regulă diagnosticul rezultă din observarea unei grupări evocatoare de „mici semne" sau chiar a unui singur semn funcţional foarte caracteristic (de ex.: disfonie sau paralizie a hemidiafragmului). Sub aspectul precocităţii diagnosticul de sindrom mediastinal, acesta are o valoare modestă, prezenţa lui indicând de regulă un proces patologic avansat şi deseori malign.

DIAGNOSTIC

Bolile mediastinului se pot semnala prin manifestări **clinice** care sugerează sediul (sindrom mediastinal) şi/sau natura procesului morbid (în leucemii, boală Hodgkin, tuberculoze, cancere bronhopulmonare ş.a. mai ales când există şi determinări extratoracice). Mult mai frecvent ele sunt însă descoperiri *radiologice* ocazionate de examene sistematice sau întâmplătoare, la persoane cu acuze subiective minore sau absente.

Radioscopia, ca examen de orientare şi **radiografia** de faţă şi profil completată cu filme în incidenţe oblice şi/sau secţiuni **tomografice** frontale ori sagitale, furnizează datele esenţiale privind sediul, volumul, forma, conturul şi structura anomaliei radiologice. Unii autori recomandă radiografiile cu regim de supravoltaj care aduc deseori precizări suplimentare datorită atenuării umbrelor osoase.

În diagnosticul bolilor mediastinului, procedeele de contrastografie joacă un rol important, prin stabilirea modificărilor de poziţie, formă şi permeabilitate ale organelor explorate şi, indirect, asupra morfologiei şi naturii procesului patologic. Dintre aceste procedee **esofagografia** baritată evidenţiază compresiunile exercitate de tumorile juxtaesofagiene, iar **bronhografia**, precedată de **examenul bronhoscopic**, compresiunile şi deplasările arborelui traheobronşic. Vizualizarea structurilor vasculare se realizează prin **angiocardiografie, aortografie, cavografie superioară, azigografie** şi prin injectarea de radionuclizi (**scintigrame ale vaselor mari).** Pot fi astfel identificate procesele compresive, obstrucţiile şi invaziile neoplazice ale căilor vasculare. Separarea umbrelor tumorale mediastinale de cele pulmonare paramediane se poate obţine prin **pneumotorax diagnostic** sau prin **mediastinografie gazoasă**, iar diferenţierea opacităţilor mediastinale bazale de cele infradiafragmatice, prin **pneumoperitoneu**. Studiul pulsatilităţii, proprii sau transmise, a unora din opacităţile patologice mediastinale se poate realiza prin **radiokimografie.**

Tomografia computerizată (TC) este în prezent metoda de elecţie în analiza morfologiei normale şi patologice a mediastinului, metodă care, în practică, a înlocuit aproape integral tomografia clasică.

TC permite o analiză spaţială deosebit de precisă a leziunilor observate, furnizând informaţii asupra extensiei lor în raport cu organele şi ţesuturile vecine. În plus, ea permite evaluarea densităţilor tisulare (gaz, lichid, ţesut solid etc.), iar prin asocierea contrastografiei intravenoase face posibilă diferenţierea structurilor vasculare de cele cu densităţi apropiate. Dezavantajele metodei rezidă în costul ridicat al investigaţiei şi în iradierea mult mai mare decât în cazul radiografiei clasice. Cu toate acestea, ţinând cont de aportul ei diagnostic, TC este considerată în prezent drept un examen indispensabil în domeniul patologiei mediastinale.

Rezonanţa magnetică nucleară (RMN), inferioară TC sub aspectul delimitării spaţiale a structurilor mediastinale, prezintă unele avantaje care fac din ea o metodă complementară şi, uneori, alternativă a TC. Astfel, absenţa iradierii permite aplicarea ei la copii, gravide, precum şi la cazurile care reclamă examene repetate. RMN s-a impus ca o metodă de elecţie în examenul aortei şi marilor vase mediastinale. Ea oferă, fără contrastografie vasculară, informaţii inaccesibile TC asupra anomaliilor peretelui şi lumenului vascular, precum şi asupra fluxului sanguin. De asemenea contrastul de rezoluţie între ţesuturile cu densităţi diferite este superior celui al TC, ceea ce permite o mai bună separare a diferitelor structuri.

TABELUL I

Organele mediastinale

1. *Mediastinul anterior:*
   Timusul (loja timică), ţesut adipos, ganglioni mediastinali anteriori.
2. *Mediastinul mijlociu:*
   Pericard, cord, porţiunea ascendentă şi crosa aortei cu ramificaţiile ei, venele cave şi venele nenumite, nervii frenici, segmentele superioare ale nervilor vagi, traheea şi bronşiile principale, ganglionii parabronşici mediastinali, arterele şi venele pulmonare.
3. *Mediastinul posterior*
   Aorta descendentă, canalul toracic, venele azigos şi hemiazigos, lanţurile simpatice, segmentele inferioare ale nervilor vagi şi ganglionii mediastinali posteriori.

Dintre **procedeele biopsice** se practică biopsia prescalenică (Daniels), biopsiile mediastinoscopice şi explorarea mediastinului prin toracotomie *a minima* la nivelul cartilagiilor costale 2 sau 3.

Mai recent, se utilizează pe scară tot mai largă puncţiile-biopsice cu ac fin (lumen de dimensiuni inframilimetrice) efectuate sub control TC.

Sprijinite de datele clinice şi de laborator, investigaţiile enunţate permit, într-o primă etapă, eliminarea afecţiunilor extramediastinale care pot „mima“ o afecţiune a mediastinului: tumori, inflamaţii şi supuraţii ale peretelui toracic, pneumopatii diverse cu sediu juxtamediastinal, inflamaţii şi tumori pleurale, afecţiuni ale coloanei vertebrale sau diafragmului.

Într-o a doua etapă stabilirea *naturii* imaginii mediastinale anormale comportă deseori dificultăţi apreciabile. Sediul imaginii, corelat cu structura anatomică a regiunii respective (tabelul I) dă indicaţii de probabilitate (tabelul II), iar forma, conturul, densitatea, structura şi eventuala pulsatilitate a acesteia, evaluate în contextul ansamblului de date clinice şi paraclinice disponibile, restrâng câmpul ipotezelor etiologice permiţând deseori precizarea diagnosticului. Rămân însă numeroase cazuri, în special în domeniul tumorilor şi chisturilor mediastinale, în care numai toracotomia, cu extirparea chirurgicală a formaţiunii, conduce *a posteriori* la diagnosticul de certitudine.

TABELUL II

Diagnosticul diferenţial al bolilor mediastinului (după Bariéty şi Covry)

Sediu	*Tumori*	*Alte afecţiuni*
Mediastinul anterior		
etajul superior	guşi plonjante, adenoame paratiroidiene ectopice, fibroame	anevrisme ale crosei aortei şi ale trunchiului brahiocefalic, pleurezii mediastinale anterosuperioare, mediastinite
etajul mediu	disembrioame heteroplastice, tumori timice, adenopatii, guşi ectopice, chisturi hidatice, tumori neurogene	anevrisme ale aortei ascendente, mediastinite
etajul inferior	chisturi pleuropericardice, tumori timice, guşi ectopice şi aberante, fibroame, lipoame, mixoame, hemangioame, limfangioame, xantoame, tumori ale pleurei mediastinale	hernii şi eventraţii diafragmatice, pericardite, anevrisme şi tumori cardiace, pleurezii mediastinale anteroinferioare, mediastinite
Mediastinul mediu	Adenopatii inflamatorii şi tumorale, chisturi bronhogene şi hematoame, tumori epiteliale sau mezenchimatoase	Cancer bronhopulmonar (forma mediastinală), anevrism al crosei aortice, dilataţie a arterei pulmonare, ectazie atrială, hematom al mediastinului, actinomicoză mediastino-pulmonară, chisturi hidatice, mediastinite
Mediastinul posterior	Tumori neurogene, chisturi paraesofagiene, adenopatii, hemangioame, limfangioame, lipoame, fibroame, xantoame, chisturi hidatice	Abces pottic, anevrisme aortice, ectazie atrială, cancer esofagian, diverticule esofagiene, megaesofag, meningocel, tumori diafragmatice, pleurezii mediastinale, mediastinite, ectazie senilă

TUMORI MEDIASTINALE

Chisturile (bronhogene, enterogene, pleuropericardice şi teratodermoide) sunt împreună cu **tumorile neurogene** (neurofibroame, ganglioneuroame, neuroblastoame ş.a.) cele mai frecvente tumori primitive ale mediastinului (cca 70%) urmate de **tumorile endocrine** (tumori timice şi guşi substernale: 15-25%) şi de **tumorile mezodermice** (sub 10%). Aproximativ 4/5 din tumorile mediastinale sunt benigne, tumorile timice având cea mai mare rată de

malignitate (până la 50%). Majoritatea tumorilor mediastinale au o perioadă de latenţă clinică prelungită în cursul căreia pot fi descoperite prin examene radiologice întâmplătoare sau depistări radiofotografice de masă. Tardiv ele se exteriorizează prin manifestări datorate compresiunii organelor vecine (vezi „Manifestări clinice“). În general chisturile şi tumorile benigne tind să deplaseze şi să comprime organele canaliculare vecine fără însă a le întrerupe funcţia, cum fac de regulă tumorile maligne şi anevrismele aortice. Unele tumori mediastinale au şi o simptomatologie proprie legată de natura lor neurogenă sau endocrină.

Chisturile bronhogene rezultă din dezvoltarea tardivă a unui mugure aberant detaşat din trahee sau dintr-o bronşie de calibru mare. Au formă sferică sau ovoidală şi conţin un lichid mucoid de culoare gălbuie sau brună. Peretele chistului este format din ţesut conjunctiv şi epiteliu cilindro-cubic ciliat, de regulă incomplet; el conţine uneori fibre musculare, glande mucoase, insule cartilaginoase sau calcificări. Radiologic se observă o opacitate omogenă, cu contur net, situată obişnuit în mediastinul superior sau mijlociu, în jurul bifurcaţiei traheale (chisturi paratraheale, carinale, hilare şi paraesofagiene). Opacitatea chistică nu depăşeşte de regulă marginea mediastinului decât de o parte. Prezenţa unui nivel lichidian indică fistulizarea în bronşii.

Pe TC criteriile tipice pentru chisturi (conţinut lichidian) pot fi mai puţin distincte din cauza vâscozităţii lichidului chistic a cărui densitate este mai mare decât cea a apei. Diferenţierea faţă de leziunile solide vascularizate poate fi realizată prin asocierea angiografiei cu mediu de contrast.

În funcţie de volumul şi de topografia lor, chisturile bronhogene pot rămâne total asimptomatice, fiind descoperite întâmplător prin examene radiologice de rutină, sau se pot exterioriza prin fenomene de compresie bronşică sau esofagiană ori prin tulburări datorate infectării şi evacuării conţinutului chistic în lumenul bronşiilor (febră, hemoptizii, bronhoree purulentă).

Chisturile enterogene sunt segmente ale tractului digestiv separate în cursul dezvoltării embrionare. Chisturile enterice au dimensiuni foarte variate şi sunt acoperite cu mucoasă gastrică, mai rar intestinală, care secretă conţinutul lichidian chistic. Secreţia acidă poate determina ulcere peptice cu tendinţă la perforaţie şi hemoragie. Chisturile enterice sunt situate în mediastinul posterior, mai frecvent paraesofagian drept. Se manifestă relativ precoce, încă din primii doi ani de viaţă, prin fenomene compresive, alterare a stării generale şi ocazional prin tulburări datorate infectării chistului. La adult se întâlnesc mai rar, dar cu acelaşi caracter manifest pe planul simptomatologiei. Relativ benigne sunt, din acest grup, chisturile **esofagiene** intramurale, asemănătoare – exceptând localizarea – cu chisturile bronhogene.

În absenţa perforaţiei (imagine hidroaerică), natura chistică a tumorii poate fi stabilită prin TC.

Chisturile pleuropericardice apar în urma anomaliilor de delimitare celomică a cavităţii pericardice. Sunt formaţiuni chistice de volum nu prea mare (10-15 cm diametru), formate dintr-un perete conjunc-

tiv subţire acoperit cu celule mezoteliale şi o cavitate chistică plină cu lichid seros limpede sau gălbui. Localizarea lor obişnuită este anterioară, mai frecvent de partea dreaptă. Se prezintă radiologic ca o masă ovoidă, în contact cu pericardul şi cu diafragmul (în sinusul diafragmatic anterior).

Pe TC se evidenţiază o formaţiune chistică cu perete subţire. Conţinutul are o densitate lichidiană, diferită de densitatea lipoamelor care pot da opacităţi radiologice asemănătoare.

Evoluţia chisturilor pleuropericardice este lentă şi asimptomatică, exceptând rare cazuri în care masa chistică atingând dimensiuni mari determină tulburări compresive.

Chisturile teratodermoide (chisturi dermoide şi teratoame) sunt disembrioame cu structură diferită de cea a formaţiunilor mediastinale normale (heteroplastice), derivate fie din arcurile brahiale 3 şi 4, fie din elementele gonoblastice oprite în mediastin în cursul migraţiei lor către sfera genitală. Aceste tumori pot fi chistice sau solide. Au formă sferoidală, mărime variabilă, putând ajunge la cea a unui cap de copil, şi consistenţă moale sau dură, în funcţie de conţinut. Sediul lor selectiv este mediastinul anterior, la nivelul lojei timice. *Teratoamele* conţin elemente derivate din toate straturile germinale, ecto-, endo- şi mezoderm, în timp ce *chisturile dermoide* au o structură de origine dominant ectodermică. Pe secţiune tumorile din acest grup au o structură heterogenă caracteristică: cavităţi chistice cu conţinut sebaceu sau mucoid alternând cu mase compacte neregulate sau înmugurite. Macroscopic se pot observa în interiorul tumorii smocuri de păr, formaţiuni osoase, resturi dentare. Microscopic pot fi identificate în proporţii variabile, structuri ectodermice (epiteliu malpighian, glande sebacee, dinţi, filete nervoase), endodermice (epiteliu cilindric sau cubic cu formaţiuni glandulare) şi mezodermice (ţesut conjunctiv, grăsime, cartilaj sau os, formaţiuni vasculare), organizate în insule tisulare sau chiar în „caricaturi" de organe. Teratoamele maligne conţin mai ales epitelii de origine endodermică slab diferenţiate, iar componenta malignă are deseori structură adenocarcinomatoasă. Unele disembrioame mai simple, derivate din una sau două foiţe germinative, au structură chistică patentă. 15-30% din chisturile şi tumorile teratodermoide sunt maligne, malignitatea fiind mult mai frecventă în cazul teratoamelor decât în cazul chisturilor dermoide.

Chisturile teratodermoide sunt de regulă asimptomatice până la pubertate. Ulterior ele devin manifeste prin fenomene de compresie traheobronşică (dispnee, cianoză, tuse), prin complicaţii (infectare şi abcedare cu evacuare în bronşii sau pleură) şi/sau malignizare (creştere cu invazie locală şi/sau la distanţă). Unele sunt descoperite întâmplător la examene radiologice de rutină, sau excepţional prin expectorarea de lichid sebaceu sau smocuri de păr. Radiologic se evidenţiază o masă densă, rotunjită, uneori cu contur policiclic, depăşind lateral una din marginile mediastinului şi comprimând organele vecine (bronhii, vase). În mod excepţional, pe secţiunile tomografice se pot vedea densificări osoase sau o schiţă de dinte. S-au observat şi chisturi cu capsulă calcificată.

Pe TC conturul lobat şi densitatea de ţesut solid pledează pentru malignitatea tumorii, în timp ce formaţiunile chistice, bine delimitate şi cele rotunde sunt de regulă benigne. Atât teratoamele cât şi chisturile dermoide se pot calcifica, obişnuit în „coajă de ou". Prezenţa opacităţii dense evocând structuri dentare sau osoase sunt patognomonice pentru chisturile dermoide. Prezenţa de metastaze regionale şi pulmonare sunt semne certe de malignitate ca şi creşterea rapidă cu invazia ţesuturilor vecine.

Tumorile neurogene sunt cele mai frecvente tumori primitive mediastinale (30%) şi în acelaşi timp cele mai variabile ca aspect şi structură. 80% din tumorile neurogene sunt benigne, iar localizarea lor aproape exclusivă este mediastinală posterioară (90% din tumorile mediastinului posterior). Principalele tipuri morfologice sunt:

a. *neurinomul* (neurilenom, schwannom) este cea mai frecventă dintre tumorile neurogene: derivă din tecile perinervoase ale nervilor intercostali sau, foarte rar, ale nervului vag intratoracic. Tumora este formată din celule Schwann dispuse în palisade şi vârtejuri;

b. *neurofibromul* este asociat uneori cu neurofibromatoza Recklinghausen: se dezvoltă pe nervii intercostali şi conţine toate elementele structurale ale nervului (axoni, celule Schwann şi ţesut conjunctiv). În timp ce neurinoamele sunt benigne, neurofibroamele se pot maligniza prin degenerarea celulelor Schwann;

c. *ganglioneuromul* este o tumoră dezvoltată din ganglionii simpatici, formată din fibre nervoase şi celule ganglionare adulte. Apare în special la copii, dar poate fi întâlnită şi la adult;

d. *neuroblastomul* (simpatoblastomul) este forma malignă a ganglioneuromului, formă întâlnită mai ales la copii. Feocromocitoamele (ţesut cromafin) şi chemodectoamele (ţesut glomic) sunt forme speciale ale tumorilor sistemului simpatic. Ele pot fi benigne sau maligne. Tumorile neurogene pot rămâne asimptomatice, dar cea mai mare parte din ele dau tulburări.

Radiologic, natura neurogenă a tumorii este sugerată de topografia ei posterioară, în jgheabul costovertebral, în contact cu coloana vertebrală. Opacitatea este densă, cu contur net, rotundă sau ovoidă, uneori lobulată. Tumorile simpatice sau vagale dau opacităţi alungite care se întind pe mai multe spaţii intercostale. Se poate constata radiologic, erodarea unei coaste vecine sau lărgirea găurii de conjugare şi/sau spaţiului intercostal adiacent, iar în cazul tumorilor maligne distrugerea neregulată a apofizei transverse şi corpului vertebral.

În tumorile neurogene ale mediastinului posterior TC nu oferă avantaje semnificative faţă de radiologia clasică. În schimb RMN reprezintă o metodă de elecţie în explorarea regiunii, datorită faptului că permite o delimitare precisă a coloanei vertebrale de zonele pulmonare adiacente, evidenţiind afectarea vertebrelor şi coastelor ca şi invazia găurilor de conjugare şi canalului medular.

Clinic, multe din tumorile benigne sunt asimptomatice. Dacă volumul lor creşte, pot determina dureri locale, tuse sau dispnee. Cea mai obişnuită

complicaţie neurologică este compresia medulară determinată de tumorile „în halteră" ce pătrund într-o gaură intervertebrală. Ocazional se observă compresiuni ale plexului brahial, sindrom Claude Bernard-Horner, paralizii de nerv frenic sau de nerv recurent. Asocierea neurofibromatozei Recklinghausen sau coexistenţa altor neurofibroame furnizează indicaţii utile în diagnosticul tumorii endotoracice. Feocromocitoamele secretante pot determina hipertensiune, tahicardie, sudoraţie excesivă, instabilitate emoţională, creşterea catecolaminelor urinare.

Tumorile mezenchimale (lipoame, fibroame, mixoame, sarcoame, xantoame, condroame, limfangioame, hemangioame) sunt tumori de consistenţă moale care se mulează pe structurile vecine. Cele benigne nu produc tulburări decât atunci când au atins dimensiuni foarte mari, opacităţile întinse putând simula exsudate lichidiene. Lipoamele pot traversa spaţiul intercostal vecin şi apărea sub pielea toracelui, pot pătrunde într-o gaură de conjugare şi comprimă măduva spinării sau, ocazional, se pot extinde spre baza gâtului.

Condroamele şi condrosarcoamele nasc din cartilajele costale şi se dezvoltă spre interiorul toracelui, la suprafaţă apărând doar o mică parte din volumul lor (tumoră „în iceberg"). Tumorile mezodermice maligne sunt invadante local şi în mai mică măsură metastazante. Limfangioamele sau hidroamele chistice, de origine congenitală, sunt tumori multiloculate foarte vascularizate, conţinând lichid limpede sau lăptos, localizate în mediastinul superior. Ele pot atinge dimensiuni apreciabile extinzându-se deseori spre gât. Hemangioamele benigne sau mai rar maligne se întâlnesc în mod excepţional.

Tumorile mezenchimale se pot dezvolta în oricare din cele trei compartimente ale mediastinului, dar mai frecvent în cel anterior.

Informaţii asupra structurii lor pot fi obţinute prin TC. Astfel lipoamele şi depozitele lipomatoase pot fi relativ uşor identificate prin radiodensitatea lor (-80 până la -100 unităţi Housfield). Fibroamele nu pot fi diferenţiate de alte formaţiuni non-chistice. Prezenţa de fleboliţi în masa tumorală sugerează diagnosticul de hemangiom, diagnostic confirmat prin contrastografie dirijată care arată o vascularizaţie bogată a tumorii. Limfangioamele şi higroamele îndeplinesc criteriile tumorilor cu conţinut lichidian.

Tumorile timice (timoame). Tumorile timice sunt de o mare diversitate: pot fi solide sau chistice, bine delimitate sau invadante, de consistenţă moale sau prezentând zone de calcificare. Din punct de vedere *histologic* tinoamele pot fi cu predominenţă epitelială, cu predominenţă timocitară şi mixte, limfoepiteliale. Primele sunt cele mai frecvente (75%) şi de regulă benigne. Ele pot conţine celule gigante şi lua aspect pseudohodgkinian. Cele cu predominenţă timocitară sunt rare, dar deseori maligne. Mai frecvente sunt tumorile mixte (20%), relativ rar degenerate malign, dar mai frecvent asociate cu miastenia. Relativ rar se pot observa, ca forme particulare, chisturi simple cu conţinut seros şi, uneori, cu pereţi calcificaţi, lipotimoame şi diferite tipuri de disembrioame, inclusiv chisturi bronhogene. Loja timică poate conţine şi tumori „de împrumut" ca limfom nonhodgkinian sau boală Hodgkin. Maligni-

tatea timoamelor este frecventă (30% din cazuri). Tumorile maligne pot fi încapsulate sau invadante local (mediastin, pleură), dar rareori generatoare de metastaze la distanţă.

Radiologic timomul apare ca o masă tumorală localizată în mediastinul superior, putând depăşi uni- sau bilateral marginile umbrei mediastinale. De profil tumora apare ca o opacitate rotunjită sau alungită situată substernal. Aproximativ 10% din timoame conţin calcificări. Polul superior al timomului poate fi delimitat pe radiografiile standard, ceea ce îl diferenţiază de guşile substernale.

TC evidenţiază o masă tumorală rotunjită sau ovală net delimitată sau cu contur lobat. Uneori în tumoră pot fi văzute puncte de calcificare dispuse marginal sau difuz. Densitatea este de regulă de ordinul celei a tumorilor solide (cu excepţia chisturilor timice). Invazia în vena cavă superioară nu poate fi certificată decât prin contrastografie intravenoasă. Tumorile cu margini şterse sunt de regulă maligne.

RMN este foarte utilă pentru evaluarea extinderii tumorilor aflate în stadii avansate. Invazia pericardică şi miocardică este mai bine evidenţiată de RMN decât de TC.

Latenţa clinică este eventualitatea cea mai frecventă (descoperire radiologică întâmplătoare). Semnele clinice, atunci când există, sunt banale: tuse, dispnee, durere substernală. Tumorile maligne invadante pot provoca moartea prin sufocaţie şi/sau invazie a cordului şi marilor vase. 25-75% din timoame se asociază cu miastenie gravă, diagnosticarea miasteniei conducând în 10-15% din cazuri la descoperirea unui timom sau, ocazional, diagnosticarea timomului revelând semne fruste de miastenie. Mult mai rar tumora timică se asociază cu anemie aplastică, sindrom Cushing, agamaglobulinemie sau leucoză.

Guşa substernală. Guşa endotoracică este de regulă prelungirea unei guşi cervicale (guşa plonjantă) şi reprezintă o varietate relativ frecventă a formaţiunilor tumorale mediastinale (cca 15-20% din total). Există însă şi cazuri rare de guşă endotoracică provenite din dezvoltarea unor insule aberante de ţesut tiroidian. Se întâlnesc la toate vârstele, dar mai ales începând din a patra decadă. Structural, majoritatea guşilor substernale sunt prelungiri ale guşilor coloide cervicale. Hipertiroidismul este relativ rar, în schimb malignizările apar mai frecvent. Guşile endotoracice pot fi afectate de boala Hashimoto, fapt care determină fenomene compresive severe. Simptomele sunt datorate deplasării şi compresiunii organelor vecine: trahee, esofag, nerv recurent, venă cavă superioară. În guşile coloide intratoracice se pot produce hemoragii care determină tablouri dramatice cu dispnee acută şi necesită intervenţia chirurgicală de urgenţă. 85% din guşile substernale sunt duşi „plonjante". Diagnosticul lor este facilitat de prezenţa guşii cervicale.

Examenul radiologic pune în evidenţă o opacitate substernală care depăşeşte lateral de o parte, mai frecvent în dreapta, limita mediastinală şi care nu poate fi delimitată spre baza gâtului (semn diferenţial faţă de timoame). La radioscopie tumora se mişcă în cursul deglutiţiei. Traheea, esofagul şi

vasele mari apar deplasate şi comprimate. În tumoră pot fi evidenţiate uneori calcificări. *Scintigrama* cu iod radioactiv poate evidenţia clar guşa substernală dar rezultatul negativ nu exclude prezenţa acesteia (guşi necaptante). 10% din guşi se dezvoltă retrotraheal şi posterolateral faţă de esofag.

Pe *TC* deplasarea şi compresia căilor de tranzit vecine (trahee, vase brahiocefalice) sunt bine vizualizate, ca şi dilataţiile venoase datorate compresiei venei cave. Frecvent se pot vedea calcificări în „coajă de ou" şi zone chistice. Diagnosticul de guşă endotoracică sau cervicotoracică este foarte probabil dacă se poate evidenţia o bandă de legătură între formaţiuni.

Tumori rare. *Adenoamele paratiroidiene* se dezvoltă uneori în mediastinul anterior şi pot determina fenomene de hiperparatiroidism (chisturi osoase, calculi renali, nefrocalcinoză, hipercalcemie, hipercalciurie, hipofosforemie, balanţă calcică negativă ş.a.).

TC evidenţiază în mediastinul anterior o tumoră obişnuită de mici dimensiuni (0,5-2 cm diametru), bine delimitată, rareori cu calcificări.

Tumorile carcinoide secretă serotonină care provoacă eritem cutanat, tahicardie, crampe abdominale şi diaree. Diagnosticul se bazează pe constatarea creşterii concentraţiei acidului 5 hidroxiindolacetic în urină.

Chisturile hidatice, tumorile canalului toracic, corio-carcinoamele şi seminoamele se întâlnesc cu totul excepţional în spaţiul mediastinal.

ADENOPATII MEDIASTINALE

Cele mai frecvente cauze ale adenopatiilor mediastinale tumorale sunt **limfoamele maligne** (limfom non-Hodgkin, Hodgkin, leucemie) şi **cancerul bronşic** cu invazie mediastinală.

Grupul limfoamelor poate determina semne generale, adenopatii periferice palpabile, hepato- şi splenomegalie, leziuni cutanate şi modificări ale hemogramei. Imaginea radiologică tipică este cea de opacitate mediastinală centrală voluminoasă, cu margini festonate, depăşind limitele mediastinului.

Pe *TC*, masele tumorale ganglionare apar ca zone nodulare sau nestructurate cu densitate de ţesut moale. Se identifică cu uşurinţă îndeosebi lanţurile ganglionare paratraheal, paravertebral, retrocarinal, pericaval, preaortic şi retrosternal. Calcificarea ganglionilor este rară şi apare numai în formele cronice, obişnuit în urma radioterapiei. Leziunile voluminoase pot determina deplasarea traheei, bronşiilor şi vaselor. Iodofilia limfoamelor este redusă din cauza slabei lor vascularizări. RMN este mai sensibilă în decelarea maselor ganglionare situate în fereastra aorticopulmonară şi şanţul traheoesofagian şi indicată pentru monitorizarea limfoamelor în cursul tratamentelor aplicate. Diagnosticul se stabileşte pe baza hemogramei, medulogramei şi biopsiilor ganglionare.

Adenopatiile metastatice ale cancerului bronşic sunt diagnosticate prin examen radiotomografic, bronhoscopic şi mediastinoscopic.

TC arată de regulă un grad mai redus de invazie a structurilor ganglionare mediastinale decât în limfoamele maligne dar şi o afectare mai precoce a nervilor şi vaselor din zonă prin invazie neoplazică (ex. pareză recurenţială). Identificarea lor joacă un rol important în stabilirea operabilităţii tumorii bronşice primare (contraindicaţie absolută sau relativă) şi a prognosticului postoperator (scurtarea duratei de supravieţuire).

Sarcoidoza mediastinală are drept leziune precoce caracteristică adenopatia hilară, simetrică, cu contur net, policiclic, atingând deseori dimensiuni tumorale. În stadiile mai tardive ale bolii adenopatia tinde să dispară sau să se deformeze datorită fibrozei retractile. Principalele elemente ale diagnosticului etiologic sunt: latenţa clinică sau caracterul discret al acuzelor generale şi locale, prezenţa eventuală a determinărilor extratoracice, testele imunologice (IDR la tuberculină negativă sau slabă, test Kweim pozitiv), creşterea angiotensinconvertazei serice, evidenţierea prin lavaj bronhoalveolar a unei alveolite limfocitare, şi examenul histopatologic (noduli epitelioizi necazeificaţi în biopsiile ganglionare, pulmonare, bronşice etc.) (vezi capitolul „Sarcoidoza").

În **tuberculoză** adenopatiile mediastinohilare fac constant parte din tabloul primoinfecţiei pulmonare a copilului. La vârstele mici (0-3 ani), ele pot atinge dimensiuni tumorale şi da complicaţii severe (perforaţii ganglio-bronşice, obstrucţii bronşice, diseminări pulmonare bronhogene ş.a.). La adult sunt relativ rare (primoinfecţii tardive, ftizii cu adenopatii, adenopatii ale vârstelor înaintate). Diagnosticul se stabileşte pe baza examenului radiologic (adenopatii hilare, mai frecvent unilaterale sau asimetrice, asociate uneori cu adenopatie paratraheală, predominând de partea leziunii pulmonare, cu contur deseori imprecis datorită periadenitei), examenului bacteriologic (bK prezent în spută), IDR la tuberculină (pozitivă), bronhoscopiei (leziuni bronşice specifice) şi examenului histopatologic (foliculi tuberculoşi în fragmentele tisulare biopsiate).

ALTE BOLI ŞI LEZIUNI MEDIASTINALE

Dintre anomaliile mediastinale traduse *radiologic* prin *hiperclarităţi* fac parte emfizemul mediastinal şi herniile mediastinale.

Emfizemul mediastinal are drept cauze principale: ruptura spontană a alveolelor, cu sau fără pneumotorax, perforaţia instrumentală esofagiană sau traheobronşică, plăgi ale toracelui, intervenţii chirurgicale care interesează şi mediastinul, decompresiuni bruşte după submersie, pneumoperitoneu sau retro-pneumoperitoneu spontan sau artificial, mediastinite infecţioase (la copil), manevre de resuscitare (la nou-născuţi). Este un emfizem *interstiţial* a cărui sursă poate fi mediastinală (esofag, sistem bronşic etc.) sau extramediastinală (interstiţiul pulmonar, retroperitoneu etc.) care, indiferent de origine, tinde să se extindă de-a lungul spaţiilor celuloadipoase spre gât, peretele toracic, spaţiul retroperitoneal, extremităţile inferioare.

Clinic emfizemul apare uneori ca *spontan,* alteori ca *secundar* unei cauze mai mult sau mai puţin evidente. Cel spontan se manifestă prin dureri substernale cu debut brusc, dispnee, crepitaţii particulare a căror intensitate variază cu poziţia, ritmate de bătăile inimii (semnul Hamman). Crepitaţiile gazoase caracteristice apar la palparea oricărei zone de emfizem subcutanat. *Imaginea radiologică* evidenţiază hiperclarităţi aerice în benzi la nivelul mediastinului sau o linie aerică delimitând mediastinul şi, în mod special, imaginea cordului.

TC este o metodă foarte sensibilă de decelare a prezenţei aerului în mediastin, deoarece imaginea nu este ştearsă prin umbre radiologice suprapuse, iar aerul dă valori densimetrice foarte reduse.

Emfizemele secundare au un tablou clinic asemănător la care se adaugă semnele specifice factorului declanşant (pneumotorax, mediastinită, plagă toracică, pneumoperitoneu etc.).

Herniile mediastinale se produc prin pătrunderea unui plămân în hemitoracele opus prin septul mediastinal, de regulă între stern şi inimă şi, mai rar, posterior între inimă şi aortă. Procesul are caracter lent şi constă în hernierea plămânului sănătos spre hemitoracele opus, datorită scăderii presiunii pleurale şi/sau tracţiunilor fibroase sau atelectatice apărute la acest nivel (pneumonectomie, atelectazie, fibroză cicatriceală). Radiologic plămânul herniat are aspect de bandă de hiperclaritate, de regulă bine delimitată, cu topografie parasternală.

Inflamaţiile mediastinale sunt reprezentate de mediastinitele acute şi cronice.

Mediastinitele acute au în prezent drept cauză principală traumatisme endoscopice şi intervenţiile chirurgicale pe esofag. Ocazional apar după traumatisme toracice, intubaţii traheale, ingestie de caustice, perforaţii neoplazice în mediastin, intervenţii pe cord deschis, exereze pulmonare ş.a. Propagarea infecţiilor de vecinătate la mediastin (adenopatii supurate, osteomielite vertebrale, supuraţii pulmonare) a devenit cu totul excepţională.

Mediastinitele acute se manifestă clinic prin durere retrosternală, febră, disfagie, dureri în gât, torticolis, iar în cazul interesării traheei prin tuse şi dispnee. Sunt prezente semne de toxemie, cianoză şi anxietate. În sângele periferic se înregistrează leucocitoză marcată. După perforaţiile esofagiene pot apărea rapid exsudate pleurale sau piopneumotorax, în special de partea stângă. Ocazional se poate observa emfizem mediastinal.

La examenul radiologic se observă lărgirea umbrei mediastinului superior ale cărui margini, cu contur estompat, bombează în afară. Din profil se poate evidenţia împingerea înainte a traheei sau esofagului de către un abces posterior. Se poate asocia imaginea de emfizem mediastinal sau de revărsat pleural.

Pe *TC* exsudatul mediastinal apare ca o creştere a densităţii planurilor ocupate de ţesutul gras. La pacienţii slabi se poate observa şi creşterea distanţei dintre vasele mediastinului. Prezenţa aerului poate semnala o perforaţie (esofag, trahee, bronşii) sau infecţie bacteriană producătoare de gaz.

Mediastinitele cronice fibroase (fibroza mediastinală idiopatică) sunt procese fibrozante cronice cu caracter progresiv, de etiologie necunoscută, caracterizate prin prezenţa unei mase fibroase dure, care infiltrează difuz spaţiile conjunctive ale mediastinului superior comprimând vena cavă superioară cu afluenţii săi şi eventual bronşiile, marile vase pulmonare şi esofagul, fără a afecta însă cordul şi plămânii. Fibroza mediastinală se asociază în unele cazuri rare cu fibroză retroperitoneală.

Boala debutează şi evoluează asimptomatic, devenind manifestă după vârsta de 30 ani. Semnul caracteristic este turgescenţa venoasă şi edemul gâtului şi feţii, produs de compresia marilor vene din mediastinul superior, fenomen care se accentuează când bolnavul se apleacă sau trece în decubit. Bolnavul acuză cefalee, dispnee şi ameţeli. Progresiv se dezvoltă circulaţia venoasă colaterală.

Radiologic se observă lărgirea mediastinului superior, stenozarea traheei şi esofagului. Angiografia poate pune în evidenţă obstrucţia venei cave superioare şi circulaţia colaterală.

TC evidenţiază adenopatii fără caractere specifice, iar în formele fibrozante zone cu densitate de ţesut moale care înconjoară vasele, traheea şi esofagul pe care le comprimă, mascând straturile adipoase mediastinale. Contrastografia vasculară este utilă în sindromul de ocluzie al venei cave (evaluarea trombozei venoase şi a circulaţiei colaterale via sistemul azigos). Ocazional mediastinitele fibroase succedă tardiv inflamaţiilor acute sau subacute ale mediastinului (tuberculoze gangliomediastinale, silicoză), traumatismelor, iradierilor terapeutice. **Granuloamele mediastinale** sunt forme anatomice localizate ale mediastinitelor cronice, de origine obişnuită ganglionară. Sediul lor comun este regiunea juxtahilară, iar aspectul radiologic pseudotumoral. Etiologic, s-au incriminat tuberculoza şi micozele, deşi histologic granuloamele nu prezintă elemente de specificitate.

Dintre leziunile vasculare **anevrismele aortei** toracice pun deseori probleme dificile de diagnostic diferenţial (aspect pseudotumoral). Pulsatilitatea opacităţii, evidenţiată radiologic, nu constituie un semn patognomonic pe de o parte deoarece şi tumorile solide juxtaarteriale prezintă pulsaţii de transmisie, iar anevrismele pline cu cheaguri sau fixate prin fibroză perianevrismală pot fi imobile. *Clinic*, în funcţie de volumul şi topografia anevrismului se pot înregistra: latenţă totală, fenomene de compresie mediastinală, pulsaţii ale laringelui, disfonie, voce bitonală.

Radiologic anevrismele dau opacităţi omogene de dimensiuni variabile în continuitate cu umbra cordului şi înlocuind umbra pediculului vascular şi/sau aortei toracice. Poziţiile oblice şi de profil pun în evidenţă anevrismele cu dezvoltare posterioară şi anterioară. Asimetria contururilor, absenţa paralelismului imaginilor aortei, dimensiunile mari şi pulsatilitatea expansivă constituie principalele semne de diagnostic diferenţial cu aortitele.

TC permite o evaluare exactă a conturului şi diametrului zonei anevrismale. Diferenţierea lumenului vascular de stratul de tromboză este optimal realizată cu ajutorul contrastografiei. Mai nesigură este analiza anevrismelor disecante pentru care metoda de elecţie este RMN.

Unele **leziuni ale esofagului** pot de asemenea determina o imagine mediastinală anormală. *Megaesofagul* determină o opacitate care dublează întreaga margine dreaptă a sternului, cu nivel lichidian traversând mediastinul. Unele diverticule esofagiene dau imagini pseudotumorale.

TRATAMENT

Majoritatea chisturilor şi tumorilor mediastinale reprezintă **indicaţii chirurgicale**, datorită evoluţiei lor imprevizibile şi vecinătăţii cu numeroase formaţiuni anatomice vitale (tract respirator, cord şi vase mari etc.).

Chisturile bronhogene trebuie extirpate chiar atunci când sunt asimptomatice, pe de o parte pentru a preveni complicaţiile datorate infectării lor, iar pe de altă parte pentru că, preoperator, diferenţierea lor de tumorile maligne nu este totdeauna posibilă. Considerente similare justifică indicaţia operatorie de principiu şi în *chisturile enterogene* sau *pleuropericardice* şi mai ales în tumorile *teratodermoide*, care deseori sunt de natură malignă şi produc complicaţii mai frecvente şi mai severe (compresii, invazie, infecţie, perforaţii în bronşii).

Tumorile neurogene reprezintă de asemenea indicaţii operatorii categorice, justificate de imposibilitatea frecventă de a se preciza preoperator natura lor benignă sau malignă; în plus, anumite tumori benigne se pot maligniza (neurofibroame), iar altele pot atinge dimensiuni care să facă extirparea lor dificilă. În tumorile maligne rezecţia poate fi asociată cu radioterapie şi chimioterapie citostatică. Dacă există compresiune tumorală a măduvei spinării, suprimarea neurochirurgicală a acesteia are prioritate faţă de extirparea tumorii endotoracice. Feocromocitoamele necesită măsuri speciale, pre-, intra- şi postoperatorii adresate labilităţii circulatorii. Prognosticul postoperator al rezecţiei neurinoamelor şi neurofibroamelor este de regulă bun. Chiar cele malignizate pot evolua bine, uneori cu asocierea radioterapiei postoperatorii. Riscul de invazie metastatică este mai mare la neuroblastoamele slab diferenţiate, dar aceste tumori sunt foarte radiosensibile.

Timoamele trebuie extirpate sistematic, indiferent dacă sunt sau nu asociate cu miastenie gravă. Radioterapia, chiar cu megavoltaj, nu influenţează decât limfocitele timice şi ca atare nu are efect terapeutic nici asupra malignităţii şi nici asupra miasteniei eventual asociate, ambele legate de componenta epitelială, radiorezistentă a timomului.

Extirparea **guşilor substernale** poate face necesare incizii parietotoracice suplimentare (sternale sau intercostale). Complicaţii posibile ale intervenţiei sunt: leziunea nervului recurent, colapsul traheei şi hipoparatiroidismul postoperator, care pot fi prevenite şi tratate prin măsuri adecvate (disecţie atentă, traheotomie, calciu şi vitamina D).

Adenopatiile traheobronşice reclamă cu puţine excepţii tratamente *conservatoare* adaptate structurii lor histologice (iradiere, chimioterapie citostatică, corticoterapie, chimioterapie antituberculoasă ş.a.).

Emfizemul mediastinal necesită măsuri terapeutice etiopatogenice şi simptomatice: sutura şi drenajul perforaţiilor esofagiene, aspiraţia pneumotoraxului sub presiune, tratamentul stării de şoc şi insuficienţei respiratorii; chimioterapie antibacteriană, traheotomie, oxigenoterapie, mici incizii cutane etc. **Herniile mediastinale** nu necesită de regulă tratament.

Mediastinitele acute secundare perforaţiilor esofagiene instrumentale, intervenţiilor pe cord sau altor condiţii patologice se tratează prin măsuri de terapie intensivă (chimioantibiotice, alimentaţie parenterală, hidratare, tratamentul şocului) la care se adaugă în cazurile indicate, sutură şi/sau drenaj chirurgical. În mediastinitele cronice obstrucţia venelor mari poate fi înlăturată fie prin extirparea chirurgicală a maselor fibroase perivenoase localizate, fie prin grefe venoase din material sintetic atunci când fibroza are caracter difuz.

Datorită dezvoltării circulaţiei colaterale stenozele venoase sunt rareori fatale. Stenozele traheale, bronşice sau esofagiene pot fi dilatate endoscopic.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

COHEN A.J. et al. – Primary cysts and tumors of the mediastinum, *Ann.Thorac.Surg.*, 1991, 51, 378.
MOORE E.H. et al. – Radiologic evaluation of mediastinal masses, *Chest Surg.Clin.North.Am.*, 1992, 2, 1.
PATTERSON G.A. – Mymomas, *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1992, 4, 39.
PEARSON F.G. – Mediastinal tumors, *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1992, 4, 1.
RIBET M.E. et al. – Neurogenic tumors of thorax, *Ann.Thorac.Surg.*, 1994, 58, 1091.
RICE T.W. – Benign neoplasms and cysts of the mediastinum, *Semin.Thorac.Cardiovasc.Surg.*, 1992, 4, 25.

CAPITOLUL XXII

INSUFICIENŢA RESPIRATORIE

Prof. Dr. I. MATEI, Prof. Dr. L. GHERASIM

Generalităţi. Definiţie 563
Etiologie 565
Clasificarea şi fiziopatologia insuficienţei respiratorii 567
Manifestări clinice 572
Explorarea de laborator 575
Complicaţiile IR 577
Forme particulare de IR 580
Sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) la adult 580
Sindromul de apnee în somn 585
Tratament 587
Tratamentul IR din BPOC 588
Tratamentul SDRA 594
Bibliografie selectivă 598

GENERALITĂŢI. DEFINIŢIE

Insuficienţa respiratorie (IR) este un sindrom care rezultă din incapacitatea aparatului respirator de a-şi îndeplini funcţia sa principală care constă în asigurarea schimburilor gazoase adecvate între aerul alveolar şi capilarele pulmonare, în repaus şi la efort. Din punct de vedere funcţional în aparatul respirator sunt incluse: centrul respirator şi conexiunile sale neuro-umorale, căile nervoase eferente, musculatura respiratorie, cutia toracică, căile respiratorii superioare extrapulmonare şi plămânii. Toate aceste componente contribuie la menţinerea homeostaziei oxigenului şi bioxidului de carbon prin asigurarea unor schimburi de gaze adecvate la nivelul membranei alveolo-capilare. Procesul se numeşte „respiraţie externă“ şi tulburarea sa duce la *insuficienţă respiratorie* sau *„pulmonară“*. Termenul de IR nu se referă la tulburarea primară a schimburilor de gaze de la nivelul ţesuturilor („respiraţie internă“), deşi simptomatologia hipoxemiei şi hipercapniei are ca bază fiziopatologică şi clinică şi suferinţa tisulară.

IR este un sindrom cu o componentă umorală (de laborator) şi una clinică. *Componenta umorală* se caracterizează prin scăderea presiunii arteriale parţiale a oxigenului (PaO_2) sub 60 mmHg, cu sau fără creşterea presiunii arteriale parţiale a bioxidului de carbon ($PaCO_2$) peste 46 mmHg. Sunt excluse hipoxemia din şunturile intracardiace dreapta-stânga şi hipercapnia din alcaloza

metabolică. *Componenta clinică* a sindromului constă în semnele clinice care reflectă suferinţa tisulară secundară hipoxemiei şi/sau hipercapniei. Ele pot lipsi, unele sunt nespecifice sau apar tardiv şi de multe ori se corelează slab cu componentele de laborator ale sindromului. De aceea, diagnosticul pozitiv al sindromului de IR şi cu atât mai mult diagnosticul său precoce se bazează pe determinări de laborator.

Patogenia hipoxemiei şi hipercapniei. La schimburile normale de O_2 şi CO_2 între alveolele şi capilarele pulmonare contribuie următoarele procese fiziologice: ventilaţia alveolară, perfuzia capilară, difuziunea alveolo-capilară şi controlul neuro-umoral al respiraţiei.

Hipoxemia şi/sau hipercapnia, care sunt componentele de bază ale sindromului de IR, se produc în urma dereglării izolate sau combinate a acestor procese.

PaO_2 variază cu vârsta şi este exprimată printr-o ecuaţie de regresie, valabilă pentru calcularea valorii normale a PaO_2 la un individ peste 20 ani.

$PaO_2 = 100,1 - 0,323 \times$ (vârsta în ani) $\pm$ 5 mmHg.

Valoarea normală a PaO_2 este de 95-96 mmHg.

$PaCO_2$ nu depinde de vârstă, valoarea sa normală la presiunea atmosferică de 760 mmHg fiind de 40 mmHg ± 5.

Hipoxemia este elementul esenţial al sindromului de IR. Ea poate apărea prin următoarele mecanisme:

1. *Alterarea raportului ventilaţie-perfuzie* (VA/Q) este mecanismul cel mai frecvent de producere a hipoxemiei. Exprimat numeric, raportul VA/Q este de 0,8 valoare ce rezultă din 4 l de aer/minut, cât reprezintă ventilaţia alveolară (VA) împărţit cu 5 l de sânge/min cât reprezintă perfuzia pulmonară (Q). În practică bolile care scad numărătorul raportului sunt mai frecvente decât cele care diminuă numitorul. Hipoxemia produsă prin alterarea VA/Q poate fi corectată prin administrarea de O_2 în concentraţie relativ mică (24-40%).

2. *Hipoventilaţia alveolară* poate produce hipoxemie asociată întotdeauna cu hipercapnie. Când hipoventilaţia alveolară acţionează ca proces patogenic unic, valoarea în mmHg cu care scade PaO_2 este egală cu valoarea în mmHg cu care creşte $PaCO_2$. Dacă scăderea PaO_2 este disproporţionat de mare faţă de creşterea $PaCO_2$, este posibil ca la producerea hipoxemiei să contribuie atât hipoventilaţia alveolară cât şi alt mecanism (de pildă tulburarea VA/Q).

Hipoxemia produsă prin hipoventilaţie alveolară nu se însoţeşte de creşterea diferenţei alveolo-arteriale a PaO_2 şi poate fi corectată prin administrarea de oxigen în concentraţie mare (100%).

3. *Alterarea capacităţii de difuziune* a plămânilor pentru O_2 poate de asemenea produce hipoxemie, dar numai în condiţiile unei afectări severe a membranei alveolo-capilare.

O difuziune anormală nu produce hipoxemie în repaus, decât dacă afectarea membranei alveolo-capilare este severă. De obicei prin acest mecanism se produce hipoxemie la efort sau atunci când concentraţia O_2 în aerul inspirat este scăzută (la altitudine). Hipoxia şi micile diferenţe alveolo-arte-

riale în PO_2 care apar în repaus prin afectarea severă a capacităţii de difuziune se corectează relativ uşor cu mici cantităţi de O_2 în aerul respirat.

4. *Şuntul intrapulmonar* dreapta-stânga se realizează în două eventualităţi principale: a) prezenţa de fistule arterio-venoase pulmonare; b) perfuzia unor entităţi pulmonare complet neventilate (atelectazie, edem pulmonar, pneumonie, proteinoză alveolară).

Hipoxemia produsă prin şuntarea intrapulmonară nu poate fi corectată cu O_2 100% în aerul respirat. Diferenţa alveolo-arterială a PO_2 creşte după administrarea de O_2 100% în comparaţie cu valoarea constatată în timpul respirării de aer obişnuit.

Hipercapnia este produsă în special prin hipoventilaţie alveolară. Relaţia dintre producţia de CO_2 ($\dot{V}CO_2$), ventilaţia alveolară ($\dot{V}A$) şi $PaCO_2$ se exprimă prin ecuaţia: $PaCO_2 = K\ \dot{V}CO_2/\dot{V}A$. Normal, când $\dot{V}CO_2$ creşte, $\dot{V}A$ creşte proporţional şi $PaCO_2$ se menţine în limite normale. De aceea o creştere a $PaCO_2$ poate fi privită ca un semn de insuficienţă respiratorie deoarece $\dot{V}A$ este insuficientă (nepotrivită) pentru eliminarea $\dot{V}CO_2$.

Tulburările de $\dot{V}A/Q$ şi şunturile intrapulmonare dreapta-stînga pot produce rar hipercapnie deoarece $\dot{V}A$ creşte şi corectează mărirea $PaCO_2$. Hiperventilaţia este determinată de stimularea chemoreceptorilor periferici şi centrali prin CO_2. Hipoxemia produsă în paralel nu este corectabilă prin hiperventilaţie datorită particularităţii curbei de disociere a oxihemoglobinei.

Tulburarea de difuziune alveolo-capilară nu produce hipercapnie, dată fiind puterea mare de difuziune a CO_2, comparativ cu cea a O_2. Numai când scăderea capacităţii de difuziune se asociază cu hipoventilaţia alveolară apare şi hipercapnia.

ETIOLOGIE

Diferitele boli produc hipoxemie şi/sau hipercapnie acţionând prin intermediul a două categorii de mecanisme:

A. Unele boli *afectează primitiv ventilaţia* determinând în special dezechilibre ale $\dot{V}A/Q$ şi hipoventilaţie alveolară. Aceste boli sunt în cea mai mare parte boli extrapulmonare cu plămâni normali (boli extratoracice, boli ale căilor respiratorii superioare, ale toracelui şi pleurei) (tabelul I).

B. Alte afecţiuni *dereglează schimburile gazoase alveolo-capilare* prin tulburarea raportului $\dot{V}A/Q$, a difuziunii sau prin şunturi intrapulmonare dreapta-stânga. Aceste boli afectează diferitele structuri pulmonare (căi aeriene mari şi mici, parenchim şi vase pulmonare) (tabelul II).

Insuficienţa respiratorie complică toate aceste boli din tabelele I şi II într-un procent variabil din cazuri: 20-50%, cu o mortalitate oscilând între 15-60%.

Cauzele cele mai frecvente la adult care se asociază cu IR sunt:

I. Bolile bronhopulmonare cu sindrom obstructiv (BPOC, astm bronşic, emfizem).

TABELUL I

Boli extrapulmonare care produc IR (prin afectarea primitivă a ventilaţiei)

Regiunea afectată de boală	*Tipul de boală după etiologie*	*Exemple*
Creier (disfuncţie de centri respiratori)	Medicamente Droguri	Anestezice, barbiturice, sedative, alcool
	Tulburări metabolice	Hiposodemie, hipocalcemie, hipoglicemie, mixedem, alcaloză severă
	Neoplasme cerebrale	
	Infecţii	Meningite, encefalite, poliomielită bulbară Abces cerebral
	Traumatisme	
	Hipertensiune intracraniană	
	Hipoventilaţie alveolară centrală Apnee centrală sau obstructivă în timpul somnului	
Măduva spinării (întreruperea impulsurilor eferente)	Poliomielită Scleroză laterală amiotrofică Sindrom Guillan-Barré Traumatisme, neoplasme, hemoragii medulare	
Nervi şi muşchi respiratori	Medicamente şi toxice	Curariforme, arsenic, aminoglicozide, hipercalcemie
	Tulburări metabolice	Hipofosfatemie Hipomagneziemie
	Sindroame paraneoplazice	
	Infecţii:	botulism, tetanos
	Traumatisme	
	Alte boli: miastenie, polimiozită	Distrofie musculară
Căi aeriene superioare	Tumori benigne şi maligne	Polipi nazali Hipertrofie amigdaliană Guşă
	Infecţii	Epiglotită acută Laringită-crup
	Traumatisme	
	Alte cauze:	Paralizie de corzi vocale bilaterale Traheomalacie, stenoză traheală Artrită crico-aritenoidiană Hemoragie retrolaringeală Edem laringian Compresiuni traheale
Torace şi pleură	Toracoplastie Traumatisme	
	Scolioză şi cifoză	
	Sclerodermie, spondilită anchilozantă	
	Pleură (fibroză, tumoră, lichid, aer)	
	Alte cauze: obezitate, ascită	

TABELUL II

Boli pulmonare care produc IR
(prin afectarea primitivă a $\dot{V}A/Q$, a difuziunii şi prin şunturi intrapulmonare dreata-stânga)

Regiunea afectată de boală	*Exemple*
Căi respiratorii intrapulmonare	Bronşită, bronşiolită, bronşiectazie, neoplasm bronşic, BPOC
Parenchim	Abces pulmonar Neoplasm pulmonar Atelectazie Fibroză interstiţială
Vase	Embolii pulmonare Insuficienţă cardiacă
Alte boli pulmonare	Fibroza chistică Emfizem pulmonar Sindroame de detresă respiratorie

II. Tromboembolismul pulmonar şi edemul pulmonar cardiogen.

III. Sindromul de detresă respiratorie.

IV. Complicaţiile pulmonare ale chirurgiei toraco-abdominale (edem pulmonar, atelectazie, embolii pulmonare, aspiraţie). Bolile care se complică mai frecvent cu IR determină acest sindrom prin: tulburarea ventilaţiei (30% din IR), complicaţii infecţioase (24%), circulatorii (33%), sau complicaţii electrolitice şi renale (13%). În toate aceste situaţii IR acţionează sinergic cu boala primară, agravându-i prognosticul.

CLASIFICAREA ŞI FIZIOPATOLOGIA INSUFICIENŢEI RESPIRATORII

Sindromul de insuficienţă respiratorie se clasifică după:

a) prezenţa sau absenţa principalelor semne umorale care-l definesc (hipoxemia, hipercapnia, acidoza respiratorie);

b) timpul necesar instalării hipoxemiei şi hipercapniei.

Împărţirea bolnavilor după primul criteriu are importanţă practică. Ea orientează către mecanismele fiziopatologice şi patogenice ale sindromului şi, ca urmare, este un ghid util pentru decizia terapeutică (de pildă indicaţiile şi metodologia oxigenoterapiei şi ale ventilaţiei mecanice). Această clasificare va fi descrisă în detaliu mai jos.

După al doilea criteriu, bolnavii se împart în două categorii: bolnavii cu IR acută şi bolnavii cu IR cronică.

Sindromul de IR acută are debut recent (ore sau zile) şi poate complica boli cu debut recent, dar şi boli cronice. Gravitatea sindromului de IR acută constă în rapiditatea instalării sale. Datorită acestui fapt compensarea este practic nulă şi instalarea unui dezechilibru acido-bazic critic posibilă, dacă nu se aplică tratamentul rapid. De aceea, prognosticul unui bolnav cu

IR acută este de multe ori greu de formulat. IR acută poate duce la moarte sau poate trece într-o formă compensată de IR.

IR cronică se dezvoltă luni sau ani; mecanismele compensatorii pot contribui la ameliorarea transportului oxigenului şi la tamponarea acidemiei respiratorii.

Acutizarea IR cronice are însă o semnificaţie prognostică proastă. De aceea, pentru practician este util a cunoaşte semnele hipoxemiei şi hipercapniei acute şi cronice. În concluzie, împărţirea sindromului în IR acută şi cronică este în parte arbitrară; totuşi, distincţia are importanţă prognostică, etiologică şi terapeutică. Afirmarea diagnosticului de IR acută sau cronică trebuie însoţită cu indicarea tipului fiziopatologic de IR şi a cauzei care a produs-o.

Sub aspect fiziopatologic se descriu 2 tipuri de IR:

1. Tipul I: **Insuficienţa respiratorie fără hipercapnie** caracterizată numai prin hipoxemie, $PaCO_2$ fiind normală sau scăzută.

PaO_2 normală este de 95-96 mmHg, la o presiune parţială a oxigenului alveolar (PaO_2) de 98 mmHg. La această presiune parţială a oxigenului, saturaţia hemoglobinei circulante (SaO_2) este normală, adică 96%, pH-ul sanguin este 7,42, iar presiunea arterială pulmonară medie (PAP_m) = 15 mmHg.

Hipoxemia se cuantifică în 3 grade: hipoxemie uşoară (PaO_2 95-60 mmHg), hipoxemie moderată (PaO_2 60-45 mmHg) şi hipoxemie severă (PaO_2 sub 45 mmHg).

Vorbim practic de IR atunci când $PaO_2 < 60$ mmHg, adică hipoxemia este moderată sau severă.

Tipul I de IR recunoaşte ca mecanisme principale tulburările în raportul ventilaţie-perfuzie (VA/Q) şi mai puţin şuntarea intrapulmonară dreapta-stânga. Bolile care se asociază mai frecvent cu IR de tip I sunt pneumonia virală şi bacteriană întinse, pneumonia de aspiraţie, edemul pulmonar, embolii cu grăsimi, emfizemul panacinar sever şi bolile pulmonare interstiţiale (alveolita fibrozantă, pneumoconiozele, sarcoidoza). Sindromul de detresă respiratorie la adult este o variantă severă a tipului I de IR.

2. Tipul II: **Insuficienţa respiratorie cu hipercapnie** se caracterizează prin hipoxemie şi hipercapnie. $PaCO_2$ normală este de 40-45 mmHg. Hipercapnia se cuantifică în 3 grade: hipercapnie uşoară ($PaCO_2$ = 46-50 mmHg), medie ($PaCO_2$ = 50-70 mmHg) şi gravă ($PaCO_2$ > 70 mmHg).

Mecanismul principal de producere a hipercapniei este hipoventilaţia alveolară. La acesta se pot adăuga tulburări VA/Q. Bolnavii cu IR de tipul II se împart în 2 categorii după mecanismul de producere:

A. Bolnavii cu plămâni normali, dar cu hipoventilaţie. În această categorie, mai importante sunt:

1. Deprimarea centrului respirator (boli ale SNC, traumatisme cerebrale, accidente vasculare cerebrale, supradozarea unor droguri sau medicamente).
2. Boli medulare şi neuromusculare (poliomielită, miastenia gravis, sindromul Guillain-Barré).
3. Traumatisme ale toracelui.

B. Bolnavi cu pneumopatii diverse care produc tulburări ale ventilaţiei şi ale raportului V̇A/Q.

1. Bronşita cronică obstructivă, emfizemul pulmonar, fibroza chistică, BPCO.
2. Bronşita acută severă, bronşiolita acută, astmul bronşic.

După pH-ul sanguin, IR se împarte în două categorii:

A. **IR compensată**, în care hipoxemia este de obicei moderată (PaO_2 = 60-50 mmHg), saturaţia hemoglobinei este moderat scăzută (Sa = 90-85%), iar pH-ul sanguin normal sau la limita inferioară a normalului (pH = 7,40). Acest tablou se asociază de obicei cu o PAP_m de 20 mmHg (tabelul III).

TABELUL III

Modificările umorale caracteristice în IR

	Valori normale	*IR cr. compensată*	*IR dec. acută sau cronică*	*IR decomp. cu acidoză resp. acută*	*IR decomp. Acidoză resp. cronică*
PaO_2	95-96 mmHg	50-60 mmHg	< 50	< 50	< 50
SaO_2	96%	85-90%	< 80	< 80	< 80
$PaCO_2$	40-45 mmHg	46-60	> 60-70	> 70-80	60-80
HCO_3^-	25 mEq/l	27-30	29-39	29 mEq/l	35-39
pH	7,42	7,40	< 7,35	7,10-7,20	7,30
PAPm (presiunea arterială pulmonară medie)		20	≥ 25	≥ 25	≥ 25

B. **IR decompensată** este IR caracterizată prin acidoză respiratorie. Bolnavii au de obicei hipoxemia moderată sau severă (PaO_2 < 50 mmHg), hipercapnie medie sau gravă ($PaCO_2$ > 60-70 mmHg) şi pH sanguin sub 7,35 (acidemie). Acest tablou se asociază cu o PAP_m ≥ 25 mmHg.

În acidoza respiratorie modificarea primară este hipercapnia ($PaCO_2$ > 46 mmHg, de obicei ≥ 70 mmHg). Aceasta se datorează reducerii funcţiei pulmonare de eliminare a CO_2. Toate bolile pulmonare şi extrapulmonare, care reduc *clearance*-ul pulmonar al CO_2, duc la hipercapnie şi declanşează mecanisme compensatorii, care odată depăşite, apare acidemia (IR decompensată). Aceste boli pot fi:

a) Toate pneumopatiile cu hipoventilaţie alveolară.
b) Bolile neuromusculare care duc la hipoventilaţie (miastenia gravis).
c) Disfuncţii primare ale SNC care duc la deprimarea centrului respirator.
d) Hipoventilaţia de origine chimică (droguri, medicamente).

Răspunsul compensator la retenţia sanguină de CO_2 este creşterea concentraţiei de bicarbonat (HCO_3^-).

Retenţia acută de CO_2 duce la creşterea $PaCO_2$ asociată cu o schimbare minimă a concentraţiei plasmatice de bicarbonat. Aceasta se datorează faptului că mijloacele compensatorii care intervin în hipercapnia acută sunt

puţin eficiente. Ele realizează tamponarea CO_2 difuzat în celule, şi implicit a H^+ rezultaţi din H_2CO_3, cu ajutorul sistemelor tampon locale: hemoglobina din hematii şi proteinele din ţesuturi. Din această reacţie rezultă o cantitate mică de bicarbonat care trece în plasmă.

Normal HCO_3^- este de 25 mEq/l (sau 65 vol. CO_2%). Pentru o creştere a $PaCO_2$ cu 10 mmHg, nivelul HCO_3^- plasmatic creşte cu aprox. 1 mEq/l şi pH-ul sanguin scade cu aprox. 0,08. Se realizează starea de IR decompensată cu acidoză respiratorie acută în care $PaCO_2$ atinge valori de 70-80 mmHg, HCO_3^- creşte până la 29 mEq/l, iar pH-ul scade între 7,10-7,20.

Acidoza respiratorie severă presupune o acidemie severă (pH < 7,10) care se asociază de obicei cu $PaO_2 < 50$ mmHg şi $PaCO_2 > 80$ mmHg. Concentraţiile electroliţilor serici sunt de obicei în limite normale. Pot apărea hiperpotasemia şi hiperfosfatemia, dar diferenţa anionică (excesul de baze) rămâne normală.

Tabloul de acidoză respiratorie acută descris ţine 1-5 zile. După 2-5 zile răspunsul compensator renal (creşterea secreţiei de H^+ şi producţia crescută de HCO_3 în nefronul distal) face ca HCO_3^- plasmatic să crească treptat. Pentru o creştere de 10 mmHg a $PaCO_2$ bicarbonatul plasmatic creşte cu 3-4 mEq/l şi pH-ul scade cu 0,03. Aceste valori definesc starea de acidoză respiratorie cronică (IR decompensată cu acidoză respiratorie cronică).

Astfel $PaCO_2$ este cuprinsă între 46-80 mmHg, HCO_3^- este cuprinsă între 35-39 mEq/l, iar pH-ul sanguin se situează în jurul valorii de 7,30 (tabelul III). Tulburarea electrolitică asociată este hipocloremia. În hipercapnia cronică, K seric este normal.

În acidoza respiratorie se constată uneori hiperuricemie datorită scăderii excreţiei urinare a acidului uric.

Alte tulburări în IR. A. **Retenţia de sodiu şi apă.** Hipoxemia moderată fără hipercapnie nu produce tulburări în metabolismul Na şi H_2O. Hipoxemia severă şi hipercapnia duc la retenţie de Na şi H_2O prin acţiuni exercitate asupra: fluxului sanguin renal (creşterea fracţiei de filtrare poate duce la retenţia de Na), prin reabsorbţia tubulară de Na şi bicarbonat (stimulate de hipercapnie) şi prin creşterea activităţii reninei plasmatice cu stimularea axei angiotensină-aldosteron şi eliberarea de vasopresină. Punctul de plecare al acestor relee patogenice numeroase pare să fie hipercapnia severă.

Se apreciază că prezenţa edemelor în absenţa sindromului de insuficienţă cardiacă dreaptă, în asociere cu hipercapnia şi hipoxemia constituie un element de prognostic prost.

B. **Tulburări ale echilibrului acido-bazic.** La bolnavii cu IR pot apărea tulburări complexe ale echilibrului acido-bazic.

a) O creştere a concentraţiei bicarbonatului nepotrivită cu creşterea $PaCO_2$ indică asocierea *alcalozei metabolice* la acidoza respiratorie.

Acest tablou se întâlneşte în practica clinică la un bolnav cu IR cronică hipercapnică, cu acidoză respiratorie la care în urma tratamentului (oxigenoterapie controlată în concentraţie mică ± hemisuccinat de hidrocortizon + sti-

mulante respiratorii ± ventilaţie mecanică) se produce o scădere rapidă a $PaCO_2$. De obicei după corectarea hipercapniei se produce şi scăderea bicarbonatului seric prin reducerea trecerii H^+ în celule şi creşterea excreţiei renale de bicarbonat şi scăderea eliminării renale de acizi. La bolnavii cu hipopotasemie sau cu un volum sanguin eficace scăzut produse prin regim hiposodat, diuretice, corticoterapie prelungită, rinichiul reţine bicarbonatul, urina e acidă şi HCO_4 nu scade odată cu normalizarea $PaCO_2$ ducând la o stare de *alcaloză metabolică posthipercapnică*. Această stare persistă atât timp cât factorii care stimulează retenţia renală de bicarbonat şi excreţia renală de acizi (hipopotasemia sau hipovolemia) nu sunt corectate.

Alcaloza posthipercapnică are următoarele implicaţii clinice:

– Schimbarea rapidă a PaO_2 prin întreruperea bruscă a oxigenoterapiei reduce fluxul sanguin cerebral şi determină scăderea cantităţii de oxigen oferite creierului. În această situaţie alcaloza posthipercapnică creşte iritabilitatea neuromusculară şi scade pragul convulsiilor. Se instalează un sindrom neurologic care constă în anxietate sau confuzie, tremurături, flapping, mioclonii, convulsii, comă. Acest sindrom are prognostic prost şi mulţi bolnavi pot deceda în cursul acestor tulburări.

– Alcaloza are un efect inhibitor asupra centrului respirator, ceea ce poate duce la creşterea $PaCO_2$ şi agravarea hipoxemiei.

b) O scădere prea mare a HCO_3^- faţă de $PaCO_2$ sugerează asocierea *acidozei metabolice*. În practică această situaţie se întâlneşte când la un bolnav cu IR hipercapnică cronică, cu acidoză respiratorie acută (de pildă prin infecţie respiratorie) se asociază şi o criză de acidoză metabolică (diaree de exemplu, cu pierderea gastrointestinală de bicarbonat sau tratament cu acetazolamidă care inhibă acţiunea anhidrazei carbonice şi reduce absorbţia tubulară proximală de bicarbonat).

c) *Alcaloza respiratorie* se caracterizează printr-o scădere a $PaCO_2$ şi o creştere a pH-ului sanguin (alcalemie). Ea apare în urma eliminării excesive a CO_2 prin plămâni.

Orice boală care creşte nepotrivit frecvenţa ventilaţiei şi *clearance*-ul CO_2 poate produce alcaloză respiratorie. De exemplu:

– Bolnavii cu IR de tip I pot avea hiperventilaţie datorită hipoxemiei (bolnavii cu emfizem panacinar sever, cu BPCO forma „pink puffers", bolnavi cu astm bronşic sever).

– Bolnavii cu afecţiuni bronhopulmonare care stimulează primitiv ventilaţia însoţindu-se de tahipnee pot avea alcaloză respiratorie asociată, de obicei, la hipoxemie (embolii pulmonare, pneumonii întinse, fibroză pulmonară difuză).

În concluzie în IR cu hipoxemie, hiperventilaţia şi alcaloza respiratorie sunt produse prin factori multipli: acţiunea centrală a hipoxemiei, impulsuri neurogene pornite din ţesutul pulmonar, anxietate, hipoxie alveolară. În alcaloza respiratorie tamponarea tisulară şi retenţia de acid la nivelul rinichiului duc la scăderea bicarbonatului plasmatic şi contracarează creşterea pH-ului sanguin.

TABELUL IV

Modificările parametrilor sanguini în tulburările echilibrului acido-bazic din IR

	Normal	*Acidoză resp. acută*	*Acidoză resp. cronică*	*Alcaloză resp. acută*	*Alcaloză resp. cronică*	*Alcaloză post. hipercapnică*
pH	7,40	7,26	7,35	7,62	7,46	7,54
$PaCO_2$	40-45 mmHg	60 mmHg	60 mmHg	20 mmHg	20 mmHg	40 mmHg
HCO_3^-	24 mEq/l	26	32	20	14	32

În *alcaloza respiratorie acută* scăderea $PaCO_2$ cu 10 mmHg determină prin intervenţia mijloacelor compensatorii de mai sus, scăderea HCO^- cu 2 mEq/l şi creşterea pH-ului sanguin cu 0,08. Cloremia este crescută.

Alcaloza respiratorie cronică se instalează după câteva ore de la debutul scăderii $PaCO_2$. Secreţia de H^+ în tubul distal scade şi HCO_3^- seric scade. Pentru fiecare 10 mmHg scădere a $PaCO_2$, HCO_3^- scade cu 5-6 mEq/l şi pH-ul creşte numai cu 0,02. Cloremia este crescută.

MANIFESTĂRI CLINICE

Manifestările clinice, relativ puţin specifice, ale IR sunt produse de hipoxemie, hipercapnie şi acidoza respiratorie.

A. **Hipoxemia** produce, în funcţie de gradul de severitate şi rapiditate a instalării, următoarele tulburări:

1. *Tulburări respiratorii*: dispnee, tahipnee, efort respirator crescut.
2. *Tulburări cardiace*: tahicardie, alte aritmii cardiace, hipertensiune arterială sau hipotensiune, hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar.
3. *Tulburări neuro-psihice*: cefalee, apatie, lentoarea ideaţiei, tulburări de concentrare şi de memorie, pierderea raţionamentului, tulburări de personalitate, paranoia, instabilitate motorie şi alterarea stării de conştienţă.
4. *Tulburările digestive* constau în dispepsie (dureri abdominale, balonări, senzaţie de plenitudine gastrică).
5. *Poliglobulie.*
6. *Tulburările generale* constau în astenia fizică şi scăderea ponderală.

Aceste tulburări se pot sistematiza după rapiditatea instalării hipoxemiei (tabelul V).

Hipoxemia acută produce dispnee cu tahipnee şi tahicardie cu hipertensiune arterială. Hipoxemia severă instalată rapid poate duce la bradicardie, deprimarea miocardului şi şoc.

Tulburările neurologice din hipoxemia acută sunt asemănătoare cu sindromul de alcoolism acut: instabilitate motorie, alterarea ideaţiei, deprimarea centrilor medulari.

Indicatorul cel mai specific de hipoxemie acută este cianoza buzelor, mucoaselor şi unghiilor. Mecanismul de producere al cianozei constă în creşterea hemoglobinei reduse (de obicei peste 5 g%) şi scăderea fluxului sanguin

TABELUL V

Simptomatologia hipoxemiei

	Hipoxemie acută	*Hipoxemie cronică*
Tulburări respiratorii şi cardio-vasculare	Dispnee, tahipnee Tahicardie, hipertensiune arterială sau bradicardie cu hipotensiune arterială Hipertensiune arterială pulmonară acută Cord pulmonar acut Aritmii cardiace	Dispnee cronică Hipertensiune arteriolo-pulmonară cr. Cord pulmonar cronic
Tulburări neuropsihice	Sindrom neuropsihic asemănător alcoolismului acut: instabilitate motorie, alterarea ideaţiei	Somnolenţă Tulburări de atenţie Apatie
Semne fizice specifice	Cianoza	Tulburări ale personalităţii Poliglobulia Hipocratismul digital

la nivelul tegumentelor şi mucoaselor. La examenul fizic detectarea cianozei comportă un grad de subiectivism în sensul că presiunea parţială (PaO_2) la care un observator găseşte cianoza este variabilă (PaO_2<40-50 mmHg).

Hipoxemia cronică produce un tablou clinic care asociază modificări neurologice, cardio-vasculare şi hematologice.

Acuzele sunt în principal secundare *tulburărilor sistemului nervos central* (SNC): somnolenţă, lipsa de atenţie, apatie, oboseală, lungirea timpului de reacţie, schimbarea personalităţii, paranoia.

Modificările cardio-vasculare constau în hipertensiune pulmonară şi cord pulmonar.

Hipoxemia şi desaturarea hemoglobinei, de obicei la valori de PaO_2 <60 mmHg şi SaO_2<90-85% se asociază cu scăderea pH-ului sanguin sub 7,40-7,30 şi cu creşterea presiunii medii în artera pulmonară ≥ 25 mmHg. Aceasta se instalează de obicei cronic, dar nu sunt excluse „crize" de hipertensiune pulmonară cu dilataţie de cord drept, datorită desaturării acute severe a hemoglobinei circulante, prin agravarea unei hipoxemii preexistente. Astfel, în bronhopneumopatia cronică obstructivă cu hipoventilaţie nocturnă, accentuată în timpul fazei REM a somnului, se pot produce hipoxemii extrem de severe (PaO_2 = 20-30 mmHg) cu hipertensiune arterială pulmonară mult peste valorile diurne şi insuficienţa cardiacă dreaptă acută.

Vasoconstricţia arteriolară pulmonară rezultă în urma hipoxemiei din capilarele alveolare şi pH-ul acid din micile artere pulmonare.

Se adaugă reducerea anatomică a ariei de perfuzie din unele boli şi hiperinflaţia care cresc şi ele rezistenţa vasculară pulmonară.

HTP critică este de 25 mmHg (pentru valorile presiunii arteriale medii). La această tensiune pulmonară sau la o depăşire a acestei cifre, apar modificări ECG şi alte semne de cord pulmonar.

Hipoxemia cronică asociată cu hipercapnia cresc reabsorbţia renală a bicarbonatului de sodiu şi produc edeme în absenţa insuficienţei cardiace drepte.

Indicatorii cei mai specifici pentru hipoxemia arterială cronică sunt poliglobulia şi hipocratismul digital.

Stimularea hematopoiezei în cursul unei hipoxemii cronice se traduce prin creşterea hematocritului, a volumului sanguin şi a debitului sanguin pulmonar. Uneori poliglobulia e mascată de o creştere proporţională a volumului plasmatic. Totuşi creşterea hemoglobinei şi hematocritului nu reflectă exact intensitatea răspunsului eritropoietic la hipoxemie.

B. Semnele asociate cu **hipercapnia** se corelează cu presiunea parţială a CO_2 şi, mai ales, cu rapiditatea instalării hipercapniei sau a creşterii $PaCO_2$ (tabelul VI).

Hipercapnia acută produce semne neurologice, vasculare şi respiratorii.

Sindromul neurologic se numeşte encefalopatie hipercapnică şi constă în somnolenţă, dezorientare temporo-spaţială, confuzie sau insomnie şi anxietate. Bolnavul prezintă tremurături involuntare şi asterixis. Riscul de a face encefalopatie hipercapnică apare la $PaCO_2$>70 mmHg. Coma („narcoză prin CO_2") se produce la valori ale $PaCO_2$>80 mmHg. Narcoza prin hipercapnie comportă două pericole: 1. *clearance*-ul căilor aeriene este practic nul la bolnavul comatos; 2. centrul respirator poate fi stimulat, în aceste condiţii, numai de acidoza secundară hipoxemiei. Scăderea centrală a pH-ului poate fi corectată prin oxigenoterapie, ceea ce diminuă stimulul respirator, agravează hipoventilaţia şi măreşte $PaCO_2$ până la valori fatale (PaO_2 = 90-100 mmHg).

Efectele vasculare ale hipercapniei sunt rezultatul acţiunii CO_2 la două niveluri: vasoconstricţie prin simpaticotonie generalizată şi vasodilataţie prin acumulare locală a CO_2. Rezultă un „amestec" fiziopatologic cu manifestări

TABELUL VI

Simptomatologia hipercapniei

	Hipercapnie acută	*Hipercapnie cronică*
Sindromul neurologic	Encefalopatie hipercapnică ($PaCO_2$ >70 mmHg) Comă sau „narcoză" prin CO_2($PaCO_2$ >80 mmHg)	Hipertensiune intracraniană cronică FO cu vase tortuoase şi edem pilar
Efecte cardiovasculare	Tahicardie (simpaticotonie), aritmii Vasodilataţie cerebrală (Hipertensiune intracraniană) Extremităţi calde, umede (vasodilataţie locală) TA sistemică variabilă (Hipertensiune sau hipotensiune tardiv)	Valori mari ale $PaCO_2$ pot fi tolerate bine de bolnavi dacă s-au instalat lent şi dacă bolnavul primeşte oxigenoterapie continuă în concentraţie mică
Efecte respiratorii	Tahipnee sau senzaţie de dispnee „tocită" la valori mari ale $PaCO_2$	

variabile = tahicardie, transpiraţie, extremităţi calde, aritmii cardiace, hipertensiune intracraniană (prin vasodilataţie cerebrală).

Tensiunea arterială sistemică este normală, scăzută sau crescută.

Acuzele respiratorii sunt dependente de gradul creşterii $PaCO_2$; creşteri mici de $PaCO_2$ produc tahipnee şi cresc ventilaţia totală, iar creşterile mari deprimă respiraţia şi senzaţia de dispnee se atenuează.

Hipercapnia cronică produce semne clinice puţin intense, dacă creşterea $PaCO_2$ este lentă. Tabloul clinic cel mai frecvent este secundar unei hipertensiuni intracraniene cronice şi simulează o tumoră cerebrală (cefalee şi ameţeli prin vasodilataţie cerebrală, edem papilar, vase retiniene tortuoase în FO), tremor muscular, asterixis.

Valori mari ale $PaCO_2$ instalate lent, care în condiţiile unui tablou clinic de IR acută ar putea produce moartea, sunt tolerate acceptabil de un bolnav cu oxigenoterapie continuă în concentraţie şi debit mic.

C. **Acidoza respiratorie** poate produce prin ea însăşi tulburări ale stării de conştienţă, hipertensiune pulmonară, aritmii cardiace şi dispnee, cu creşterea efortului respirator.

EXPLORAREA DE LABORATOR

Explorarea bolnavului cu IR se face diferenţiat în raport cu tipul şi severitatea IR, precum şi în funcţie de etiologia şi complicaţiile acestui sindrom.

Principalele metode de explorare folosite sunt: *explorările funcţionale respiratorii* (ventilatorii, gazometria, echilibrul acido-bazic sanguin), *examenul radiologic toraco-pulmonar, examenul de spută, bronhoscopia, ECG.*

Explorarea de laborator a bolnavului cu IR are următoarele *obiective*:

1. **Diagnosticul pozitiv al IR, evidenţierea tipului de IR şi aprecierea severităţii hipoxemiei şi hipercapniei.** Acest obiectiv se realizează prin dozarea presiunilor parţiale ale gazelor sanguine (PaO_2 şi $PaCO_2$) şi determinarea saturaţiei hemoglobinei în O_2 (SaO_2). Aceste determinări se fac cu ajutorul unor metode invazive sau neinvazive. Determinările neinvazive se fac prin metode transcutanate care folosesc oximetria la nivelul lobului urechii sau degetului (oximetrie pulsatilă pentru determinarea $PaCO_2$, determinarea SaO_2 şi electrozi transcutani pentru determinarea $PaCO_2$). Determinările invazive pe sângele arterial se realizează la bolnavii severi prin recoltarea probelor de sânge prin catetere arteriale (radial, axilar, femural etc.) şi măsurarea PaO_2 şi $PaCO_2$ şi pH-ului sanguin cu ajutorul unor analizoare speciale şi a SaO_2 cu oximetria cu reflexie. Recent, pentru monitorizarea SaO_2 se folosesc catetere din fibre optice pentru oximetria de reflexie.

2. **Diagnosticul acidozei respiratorii** sau a altor tulburări acido-bazice electrolitice asociate se face prin: dozarea HCO_3^- seric (echipament Astrup); determinarea pH-ului sanguin, dozarea principalilor electroliţi serici.

3. **Explorarea ventilaţiei pulmonare** oferă informaţii asupra mecanismelor patogenice ale IR şi asupra gravităţii disfuncţiei ventilatorii. Se folosesc

spirometre portabile şi debitmetre. Se măsoară debitul expirator instantaneu de vârf (PEFR), capacitatea vitală (CV) şi capacitatea vitală forţată (CVF), ventilaţia pe minut.

Frecvenţa respiraţiei şi deprimarea CV constituie indicatori buni ai severităţii disfuncţiei ventilatorii. O CVF < 20 ml/kg sugerează iminenţa IRA la bolnavul reintubat. O CVF < 10 ml/kg indică necesitatea ventilaţiei mecanice.

Măsurarea PEFR poate fi influenţată de oboseala musculară a bolnavului, dar constituie un indicator bun pentru evoluţia sindromului obstructiv sever, mai ales la astmatici. Se pot realiza şi alte măsurători cu echipamente speciale (presiunile inspiratorii şi expiratorii maximale, rezistenţa căilor aeriene, curbele de presiune-volum).

Monitorizarea frecvenţei respiratorii este necesară la bolnavii cu sindrom de apnee în timpul somnului, obstructivă sau centrală. Expansiunea toracelui şi mişcările respiratorii se detectează la aceşti bolnavi cu baloane esofagiene, pletismografie corporeală, magnetometrie sau prin schimbările de impedanţă dintre 2 electrozi de ECG. Fluxul aerian poate fi măsurat prin decelarea schimbărilor temperaturii şi presiunii gazelor din aerul expirat folosind transductori sau aparate tip thermistor.

Monitorizarea respiraţiei trebuie individualizată atât în ceea ce priveşte determinările necesare cât şi numărul acestor determinări.

4. **Determinarea gazelor în aerul expirat** se face printr-un echipament cu senzori pentru O_2 şi CO_2 sau prin spectrometrie de masă. Scopul este de a calcula consumul de O_2 şi producţia de CO_2, raportul dintre spaţiul mort şi volumul curent. Determinările se fac cu indicaţii limitate, la bolnavii care necesită ventilaţie mecanică.

5. **Examenul radiologic** are următoarele indicaţii:

– în cadrul examinării complete a oricărui bolnav cu IR. Semnele radiologice ajută la diagnosticul sindromului de detresă respiratorie, al pneumoniei de aspiraţie, al unei bronhopneumonii întinse, al BPCO, al insuficienţei cardiace congestive sau al tromboembolismului pulmonar, al unui pneumotorax sau unui revărsat lichidian pleural. Explorarea radiologică este utilă şi pentru diagnosticul complicaţiilor unor cateterisme (pneumotorax, pneumomediastin, atelectazie);

– pentru urmărirea evoluţiei bolii pleuro-pulmonare asociate cu IR;

– pentru poziţionarea cateterelor, a tubulaturii şi electrozilor necesari pentru monitorizare şi tratamentul bolnavului.

6. **Evaluarea etiologică a infiltratelor pulmonare** evidenţiate de examenul radiologic la un bolnav cu IR. Această evaluare se realizează prin obţinerea de material pentru examenul bacteriologic şi histologic prin:

– examenul de spută;

– aspiraţia traheo-bronşică şi spălătura bronşică cu aspiraţie prin bronhoscop sau transtoracic;

– biopsie traheo-bronşică sau transtoracică.

7. **Bronhoscopia** are următoarele indicaţii:
- diagnosticul şi tratamentul atelectaziei;
- aspiraţia de corp străin;
- diagnosticul hemoptiziei;
- colectarea de material pentru examenul bacteriologic şi histologic;
- tratament (intubare).

8. **ECG** este o explorare care oferă informaţii indirecte dar deosebit de utile despre evoluţia sindromului de IR.

Tahicardia brusc instalată indică o înrăutăţire a oxigenării ţesuturilor, iar bradicardia poate constitui un semn de prognostic prost la bolnavul cu hipoxemie severă. Hipoxemia, acidemia sau alcalemia pot produce aritmii atriale sau ventriculare. IR decompensată se asociază frecvent cu tahicardie atrială multifocală, iar criza nocturnă de hipertensiune pulmonară cu semne ECG de cord pulmonar acut.

9. **Monitorizarea hemodinamică invazivă** prin cateterizare arterială pulmonară şi sistemică se face la bolnavii critici medico-chirurgicali, în unităţile de terapie intensivă.

10. **Alte explorări biochimice**: monitorizarea funcţiei renale (creatinina serică şi volumul urinar), dozarea electroliţilor, glicemiei.

COMPLICAŢIILE IR

Populaţia afectată de IR este de toate vârstele: de la tineri cu sindrom de detresă respiratorie şi până la oameni în vârstă cu boli cronice respiratorii cu disfuncţii ventilatorii severe obstructive sau restrictive. Cauza morţii în IR acută sunt hipoxemia severă şi/sau hipercapnia severă cu acidoză respiratorie. Odată depăşit stadiul acut al IR (ore-zile) evoluţia ulterioară a bolnavului poate fi agravată de complicaţii viscerale care cresc numărul cauzelor de morbiditate şi mortalitate la aceşti bolnavi.

Complicaţiile pulmonare constau în: embolii pulmonare, sindromul barotraumatic, fibroza pulmonară, pneumoniile şi complicaţiile secundare instrumentării specifice serviciului de terapie intensivă.

Aproximativ 27% din bolnavii cu IR severă decedaţi în secţiile de terapie intensivă au embolii pulmonare la necropsie. Aproximativ 50% din tromboembolii la aceşti bolnavi nu sunt diagnosticate în timpul vieţii. Examenul clinic, radioscopia pulmonară, scintigrama pulmonară sunt de multe ori nespecifice pentru diagnostic sau neconcludente. Angiografia pulmonară constituie tehnica cea mai utilă pentru diagnostic. De aceea alternativa rezonabilă faţă de dificultatea de diagnostic este tratamentul profilactic al emboliilor pulmonare.

Sindromul barotraumatic constă în producerea de pneumotorax, pneumomediastin sau emfizem subcutanat la bolnavii cu ventilaţie mecanică. Incidenţa sa este mică (1-4% din pacienţii ventilaţi). Incidenţa este mare la bolnavii cu detresă respiratorie (38-48%).

Fibroza interstiţială difuză apare în special după sindromul de detresă respiratorie acută. Ea se dezvoltă în două faze: o fază exsudativă (infiltrat cu mononucleare, hiperplazie de celule alveolare, membrane hialine) şi o fază proliferativă cu fibroză.

Prima fază se dezvoltă în prima săptămână de la debutul sindromului de detresă respiratorie, iar a doua la 2-3 săptămâni. Alţi bolnavi cu acest sindrom fac o fibroză interstiţială asociată cu transformarea chistică a căilor aeriene (displazie bronhopulmonară), iar alţii plămân hiperlucent unilateral.

Complicaţiile gastro-intestinale includ pneumoperitoneul (asociat cu ventilaţia mecanică) şi hemoragiile gastro-intestinale (10-30%, chiar 85% în sindromul de detresă respiratorie acută).

Hemoragiile se produc prin ulcer gastro-duodenal, esofagită sau ulceraţii gastrice de stres. Defectele de coagulare care pot apărea la aceşti bolnavi grav (unii bolnavi cu sindrom de detresă respiratorie devin trombocitopenici) potenţează hemoragiile.

Complicaţiile renale. Insuficienţa renală care apare la bolnavii cu IR acută este semn de prognostic prost. Combinaţia insuficientă respiratorie acută + insuficienţă renală acută duce la o mortalitate de 60%. Patogenia insuficienţei renale constă în hipovolemie, hipotensiune, septicemie, medicamente nefrotoxice, deshidratare agresivă prin diuretice, hemoragie gastro-intestinală. La acestea se adaugă hipoxemia, acidoza.

Detectarea insuficienţei renale poate fi la început îngreunată de existenţa unei concentraţii scăzută de creatinină serică care poate exista la aceşti bolnavi cu malnutriţie calorică şi proteică.

Complicaţiile cardiovasculare constau în: aritmii (53%), hipotensiune şi diminuarea debitelor cardiace. Hipoxemia ($PaO_2 < 60$ mmHg) şi acidoza ($pH < 7,20$), eventual hipopotasemia ($K < 3,5$ mEq/l) sunt principalii factori predispozanţi pentru producerea aritmiilor ventriculare. La acestea se adaugă unele medicamente (Eufilina, simpaticomimeticele).

Complicaţiile infecţioase joacă un rol important atât în declanşarea insuficienţei respiratorii acute cât şi în morbiditatea şi mortalitatea bolnavilor cu insuficienţă respiratorie.

Cea mai frecventă complicaţie infecţioasă este pneumonia nosocomială (cu Klebsiella, pseudomonas, stafilococ, pneumophilla legionella). Diagnosticul pneumoniilor nosocomiale la bolnavii cu IR poate greşi în minus sau în plus. Astfel 37% din bolnavii diagnosticaţi radiologic cu infiltrate difuze bilateral au histologic pneumonie, iar 20% din bolnavii diagnosticaţi cu pneumonie au de fapt o pneumopatie difuză de altă natură (de ex. hemoragie alveolară).

Complicaţiile hematologice în IR acută sunt anemia (hemoragii, flebotomii excesive) şi trombocitopenia (frecventă în sindromul de detresă respiratorie).

Apariţia trombocitopeniei se asociază cu mortalitate crescută; la fel şi asocierea sindromului de coagulare intravasculară diseminată la sindromul de detresă respiratorie produce mortalitate mare.

Complicaţiile nutriţionale constau în malnutriţie proteică şi calorică la bolnavii grav şi la bolnavii cu insuficienţă respiratorie cronică. La aceştia din

urmă se constată şi tendinţa de a-şi creşte $PaCO_2$ după administrarea unor cantităţi de carbohidraţi în perfuzii sau per os.

Complicaţiile IR cronice constau în: poliglobulie, denutriţie, hipertensiune pulmonară cronică şi cord pulmonar cronic.

Disfuncţia şi insuficienţa contractilă a muşchilor respiratori (IMR). IMR poate fi o cauză precipitantă a sindromului de IR acută sau poate surveni ca o complicaţie asociată sindromului de IR acută sau cronică.

IMR apare în 2 categorii de împrejurări clinice:

– în bolile toraco-pulmonare care cresc travaliul respirator depăşind capacitatea de contracţie a muşchilor respiratori. Aceasta se realizează prin mecanisme multiple (tulburări mecanice secundare deformărilor osoase sau prin fibroză pleuro-pulmonară, afectarea unităţii funcţionale neuromusculare, atelectazii întinse, embolii pulmonare multiple, hiperinflaţie prin sindrom obstructiv, stare de nutriţie precară, hipoxemie, acidoză, deficit de K, Mg şi fosfor, şoc);

– prin bolile neuro-musculare, în care forţa şi dimensiunile muşchilor respiratori sunt aşa de scăzute încât sunt sub limita travaliului obişnuit cerut de o respiraţie liniştită.

Bolile care produc IMR sunt înregistrate în tabelul VII.

TABELUL VII

Cauzele insuficienţei muşchilor respiratori

Boli obstructive ale căilor aeriene
Obstrucţia căilor aeriene superioare (laringe, trahee)
Obstrucţia difuză a căilor aeriene intrapulmonare (astm bronşic, bronşită cronică obstructivă, emfizem, BPCO, fibroză chistică)

Boli restrictive ale toracelui
Obezitate
Cifoscolioză
Fibroză pleurală masivă

Boli neuromusculare
Medulare (traumatisme, tumori, poliomielită, SLA)
Neuropatii periferice (s. Guillain-Barré, paralizie diafragmatică izolată)
Myastenia gravis
Miopatii, distrofii musculare

Oboseala muşchilor respiratori are 2 componente în funcţie de rata spontană a stimulării neurale a muşchilor respiratori.

a) Oboseala „de mare frecvenţă“ apare rapid, odată cu eforturi contractive mari şi dispare rapid în repaus.

b) Oboseala „de joasă frecvenţă“ se dezvoltă mai lent dar este severă şi necesită multe ore pentru dispariţia, sa. Deoarece stimularea neurală normală se face predominant cu frecvenţă scăzută, această componentă a oboselii musculare are importanţă clinică mai mare.

Oboseala muşchilor respiratori poate duce la IR acută cu acidoză respiratorie acută. Clinic, fenomenul este sugerat de dispnee intensă (care răs-

punde la ventilaţia mecanică), tahipnee cu respiraţie superficială, mişcări respiratorii asincrone ale toracelui şi abdomenului uneori cu caracter brusc şi cu alură spasmodică. Creşterea $PaCO_2$ confirmă insuficienţa ventilaţiei alveolare şi instalarea insuficienţei respiratorii.

Diagnosticul de laborator al IMR apreciază rezistenţa muşchilor respiratori la oboseală, forţa muşchilor respiratori şi oboseala diafragmului. Forţa muşchilor se măsoară prin determinarea presiunilor inspiratorii şi expiratorii maxime atinse la nivelul gurii în timpul respiraţiei dirijate într-un conduct închis.

Rezistenţa la oboseală a muşchilor respiratori se apreciază prin determinarea hiperpneei maxime susţinute în unitatea de timp care nu se însoţeşte de creşterea $PaCO_2$.

Oboseala diafragmului se apreciază prin electromiograma diafragmatică.

FORME PARTICULARE DE IR

SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE ACUTĂ (SDRA) LA ADULT

La adult, SDRA este o formă de IR acută, care se caracterizează *clinic* prin dispnee severă, tahipnee, cianoză şi hipoxemie refractare la oxigenoterapie, iar *radiologic* prin infiltrate alveolare difuze, bilateral. *Fiziopatologic* în SDRA se produc: scăderea brutală a complianţei pulmonare, un sindrom restructiv sever, şunt intrapulmonar dreapta-stânga şi hipertensiune arterială pulmonară, cu o presiune de umplere atrială stângă normală. SDRA este o formă specială de edem pulmonar acut necardiogen, la care se asociază multiple suferinţe viscerale datorită unui proces inflamator difuz care afectează celulele endoteliale capilare din toate organele.

Sinonime: atelectazie congestivă, atelectazie hemoragică, insuficienţă pulmonară posttraumatică, plămânul de şoc, atelectazie benignă, *capillary leak syndrom*, boala cu membrane hialine a adultului etc.

Etiologie. Incidenţa SDRA a rămas practic aceeaşi în ultimii 30 de ani, cu toate remanierile produse în definirea sindromului. Ea este apreciată în SUA la 150 000 cazuri/an cu o mortalitate variabilă (10-90%) ce depinde de stadiul SDRA, vârsta bolnavului şi etiologia sindromului. SDRA apare în cadrul a numeroase situaţii clinice (tabelul VIII).

Cea mai frecventă cauză este septicemia bacteriană. SDRA apare la 18-23% din bolnavii cu septicemie, mai ales la cei cu hipotensiune. Incidenţa este şi mai mare la bolnavii cu septicemie intubaţi (38%) şi la cei cu septicemie asociată cu alte două cauze etiologice ale SDRA. Cel mai frecvent SDRA a apărut la bolnavii cu septicemie la care s-au asociat traumatisme pulmonare, aspirarea de conţinut gastric şi/sau transfuzii de sânge multiple. Toate tipurile de şoc produc SDRA. De altfel SDRA a fost denumit şi „plămânul de şoc". Şocul septic se asociază cel mai frecvent cu SDRA şi dau împreună o mortalitate foarte mare (90%). Şocul hemoragic produce SDRA în 2-7% din cazuri, dar frecvenţa SDRA este mai mare dacă se asociază traumatismele şi transfuziile repetate.

TABELUL VIII

Condiții asociate cu sindromul de detresă respiratorie la adult (SDRA)

Șoc (septic, hemoragic, cardiogen etc.)
Infecții (pneumonie virală, pneumonie bacteriană, pneumonii cu gramnegativi, legioneloză etc.)
Aspirație de lichid gastric (pH <2,5)
Traumatisme (arsuri, contuzie pulmonară, traumatisme cerebrale)
Inhalare de gaze toxice (oxigen, NH_2, NO_2, fosgen, smoke)
Ingestia de medicamente (heroină, barbiturice, thiazide, salicilați, colchicină, Dextran 40 etc.)
Condiții metabolice (acidocetoză diabetică, uremie)
Cauze diverse: pancreatită acută, embolii grăsoase, lichid amniotic, transfuzii multiple, CID, eclampsie, postcardioversie, post by pass cardio-pulmonar

TABELUL IX

Criterii pentru diagnosticul SDRA

Tablou clinic:
- istoric sugestiv
- tahipnee >20 respirații/minut, respirație laborioasă
- excluderea: EPA cardiogen, afectarea predominantă a cordului stâng, boli pulmonare cronice

Modificări radiologice:
- infiltrate difuze pulmonare interstițiale (inițial) apoi și alveolare

Explorare respiratorie:
- PaO_2 <50 mmHg
- complianța pulmonară <50 ml/cm H_2O
- hipoxemie refractară la creșterea FiO_2 (*fraction of inspired oxygen*): PaO_2/FiO_2 < 200 mmHg
- presiunea arterială pulmonară blocată < 18-19 mmHg

Date anatomice:
- plămâni grei, umezi (>1 000 g)
- atelectazie
- membrane hialine
- fibroză

Șocul cardiogen poate produce SDRA, dar diagnosticul diferențial cu edemul pulmonar cardiogen este dificil în aceste cazuri.

Bolnavii care au suferit traumatisme multiple au un mare risc de a face SDRA (14-22%).

Agresiunile calorice produc SDRA prin mecanisme incomplet elucidate, ele includ însă un tonus crescut simpatic care produce deturnare sanguină din patul vascular sistemic spre cel pulmonar, producând hipervolemie și hipertensiune pulmonară.

Aspirarea pulmonară de conținut gastric produce SDRA în 34% din cazuri. Gravitatea sindromului este cu atât mai mare cu cât pH-ul gastric este mai acid și materialul aspirat conține particule alimentare. De cele mai

multe ori SDRA asociat cu aspiraţia conţinutului faringian sau gastric se complică cu pneumonie de aspiraţie.

Diferitele droguri (supradozarea narcoticelor, heroină, barbiturice, hidroclorotiazide, aspirina, colchicina, citosin-arabinosid) pot produce edem pulmonar.

Frecvenţa SDRA în pancreatita acută este de 2-18% şi aparţia sa este mai frecventă la bolnavii cu şoc sau infecţii. S-a citat de asemenea apariţia SDRA în asociere cu insuficienţa hepatică, uremia şi cetoacidoza diabetică.

Patogenia SDRA asociat cu transfuziile multiple constă în producerea de microembolii pulmonare cu microagregate de fibrină şi trombocite.

Asocierea SDRA cu coagulare intravasculară diseminată (CID) este frecventă (20-25%), dar relaţiile de tip cauză-efect dintre cele două sindroame sunt incomplet cunoscute. Totuşi cei mai mulţi pneumologi consideră că CID este mai degrabă o complicaţie a SDRA.

Eclampsia şi preeclampsia se complică cu edem pulmonar necardiogen, mai ales la gravidele cu travaliu prematur tratate cu corticosteroizi şi agenţi tocolitici (sulfat de magneziu, fenoterol, terbutalină).

Patogenie şi modificări structurale. Condiţiile etiologice care produc SDRA pot leza membranele alveolo-capilare fie pe cale inhalatorie (aspirare de conţinut gastric, gaze toxice, O_2 în concentraţie mare, diverse microorganisme), fie pe cale hematogenă (septicemii, pancreatite, transfuzii repetate, embolii). Se pare că afectarea pulmonară (endoteliu capilar şi epiteliul alveolar) face parte dintr-un proces inflamator difuz în care sunt implicate celulele endoteliale capilare din toate organele. De aici manifestările sindromului care constau în insuficienţă respiratorie progresivă cu caracter acut şi insuficienţe viscerale multiple. Cu alte cuvinte SDRA constituie o manifestare nespecifică, severă şi acută, secundară unor cauze multiple, ele însele instalate acut.

Suferinţa endoteliului capilar şi epiteliului alveolar se traduce prin congestie capilară, creşterea permeabilităţii capilare şi trecerea apei şi proteinelor în interstiţiul pulmonar (edem interstiţial). Se produc rupturi capilare şi extravazare masivă de lichid, fibrină, hematii şi leucocite în interstiţiu, care depăşeşte drenajul limfatic. Alveolele se umplu cu lichid, bogat în proteine care se revarsă apoi în jurul spaţiilor aeriene, luând aspectul de membrană hialină. Edemul pulmonar necardiogen produs determină inflamaţie interstiţială, iar afectarea celulelor de tip II împiedică producerea de surfactant, care limitează în stare normală colapsul alveolar.

Modificările structurale din SDRA constau în afectarea difuză a alveolelor pulmonare. Această afectare parcurge trei faze:

– O fază exsudativă (24-96 ore), care se caracterizează prin edem alveolar şi interstiţial, congestie capilară, distrugerea celulelor alveolare de tip I şi formarea membranelor hialine.

– O fază proliferativă precoce (3-10 zile) în timpul căruia creşte numărul celulelor alveolare de tipul II, se produce infiltrarea celulară a septurilor alveolare (fibroblaşti, leucocite, histiocite), organizarea membranelor hialine şi producerea microatelectaziilor.

– O fază proliferativă tardivă (7-10 zile) în cursul căreia se produce fibroza membranelor hialine, a septurilor alveolare şi a ductelor alveolare.

Mecanismele care duc la modificările structurale descrise implică celule şi substanţe umorale. Neutrofilele şi macrofagele alveolare, alături de proteinele sistemului complementului constituie *principalii factori patogenici care* declanşează SDRA. Acţiunea lor este amplificată de o serie de mediatori: *proteaze (elastaze, colagenaze, catepsine), radicali toxici* (O_2^-, H_2, O_2, *OH), citokine* (TNF, IL_1), mediatori lipidici (eicosanoizi, factori care activează trombocitul). Lezarea celulelor alveolare de tip II afectează secreţia de surfactant.

Fibroza interstiţială şi intraalveolară care urmează sindromului de hiperpermeabilizare capilară se datorează: endotoxinemiei, macrofagelor alveolare şi limfocitelor activate care stimulează sinteza ţesutului conjunctiv şi proliferarea fibroblaştilor.

În acelaşi timp celulele endoteliale afectate nu mai inhibă proliferarea fibroblaştilor. Unele măsuri terapeutice ca ventilaţia mecanică cu presiune pozitivă la sfârşitul expirului (PEEP), oxigenoterapia în concentraţie mare şi transfuzia de trombocite, măresc răspunsul fibrozant din interstiţiul pulmonar.

Afectarea difuză endotelială poate fi agravată şi prin sindromul de coagulare intravasculară diseminată care complică SDRA în 25% din cazuri. Trombocitopenia este prezentă chiar când sindromul de coagulare intravasculară diseminată nu este diagnosticat. Produşii de liză ai fibrinogenului sunt în acelaşi timp markerii afectării microvasculare pulmonare şi factori patogenici ai permeabilizării capilarelor alveolare.

Fiziopatologie. SDRA se caracterizează printr-un sindrom restrictiv cu reducerea complianţei plămânului.

Această reducere se datorează edemului interstiţial, inflamaţiei şi fibrozei care împiedică expansiunea plămânului. Pentru a obţine o schimbare de volum pulmonar sunt necesare datorită acestui fapt presiuni mari transpulmonare. Complianţa redusă duce la scăderea capacităţii totale pulmonare (CPT) şi capacităţii reziduale funcţionale (CRF) care sunt volumele de repaus ale plămânilor. Aceasta înseamnă că alveolele şi căile aeriene sunt anormal de mici la sfârşitul expirului. La persoanele normale CRF rămâne mai mare decât volumul la care se produce închiderea alveolelor şi a căilor aeriene în expir. Închiderea căilor aeriene şi alveolelor are loc întâi la bazele plămânilor, unde fluxul sanguin este mai mare.

În SDRA, CRF este atât de redusă încât este depăşită de volumul de închidere. De aceea multe spaţii aeriene vor fi închise la sfârşitul expirului şi nu pot participa la schimburile de gaze. Combinaţia de alveole inundate de edem şi alveole colabate produce o tulburare severă a raportului VA/Q încât sângele venos nu poate fi oxigenat în plămâni, realizând un şunt intrapulmonar dreapta-stânga.

Toate aceste modificări duc la hipoxemie severă refractară care este caracteristică pentru SDRA.

La debutul SDRA schimburile de CO_2 nu sunt sever reduse. Mulţi bolnavi chiar au hipocapnie datorită reflexelor mecanice din ţesutul pulmonar

şi hipoxemiei care stimulează hiperventilaţia. Totuşi, producţia de CO_2 creşte pe măsură ce travaliul respirator creşte odată cu evoluţia severă a sindromului. Se adaugă pierderea funcţională sau anatomică de capilare pulmonare care poate fi obiectivată prin scăderea capacităţii de difuziune a CO. În felul acesta poate apărea hipercapnie.

La unii bolnavi cu SDRA se produce o instabilitate hemodinamică sau chiar o disfuncţie miocardică netă. În fazele precoce ale SDRA apare o rezistenţă vasculară pulmonară crescută prin vasospasm reactiv şi tromboze in situ. Acestea, eventual asociate cu tulburarea produsă de PEEP, pot supraîncărca relativ acut cordul drept. Sindromul septic care induce SDRA poate contribui în plus prin hipotensiune sistemică şi acidoză metabolică la instabilitatea hemodinamică.

În fazele tardive ale SDRA, când se produc o alterare difuză a parenchimului pulmonar şi obliterări vasculare pulmonare semnificative, se constituie de obicei o hipertensiune pulmonară fixă şi eventual semne de insuficienţă cardiacă dreaptă.

Cantitatea de colagen creşte în paralel cu inflamaţia ducând la fibroză pulmonară interstiţială în etapa de retrocedare a edemului pulmonar. Fibroza se poate combina cu leziuni emfizematoase care se produc fie prin agresiunea iniţială asupra ţesutului elastic alveolar, fie datorită unei concentraţii mari de O_2 administrate sau unei presiuni pozitive de ventilare la bolnavii trataţi cu ventilaţie mecanică.

Tablou clinic. SDRA *evoluează în 4 faze*:

Faza I se caracterizează prin prezenţa cauzei acute a sindromului, tahicardie, tahipnee, cu sau fără alcaloză respiratorie, fără alte semne fizice şi modificări radiologice.

Faza II este o perioadă de latenţă. Ea durează 6-48 ore din momentul agresiunii etiologice. În această perioadă bolnavul este clinic stabil. El poate avea un grad de hiperventilaţie cu hipocapnie, lărgirea gradientului alveolo-arterial al oxigenului, dar semnele radiologice nu au apărut încă.

În faza III se instalează sindromul de insuficienţă respiratorie acută: tahipnee şi dispnee marcate, scăderea complianţei pulmonare, infiltrate difuze la examenul radiologic, raluri crepitante difuze pe ambele arii pulmonare.

În faza IV apar semnele de decompensare respiratorie: hipoxemie severă refractară la tratament, acidoză respiratorie şi metabolică.

Diagnosticul pozitiv (tabelul IX) de probabilitate al SDRA se bazează pe datele clinice: dispnee intensă cu tahipnee şi cianoză refractară la oxigenoterapie, cu debut brusc şi progresie rapidă. Acest tablou clinic se asociază de la început cu una sau mai multe din cauzele enumerate la etiologie sau apare după 24-48 ore de la debutul acesteia. Tahipneea progresivă inexplicabilă poate constitui un semn de debut frecvent. La examenul fizic se pot găsi raluri bronşice şi crepitante difuz. Confirmarea se face prin:

– examenul radiologic care evidenţiază opacităţi difuze bilateral cu pattern iniţial interstiţial, apoi alveolar;

– PaO_2 redusă sever (sub 50 mmHg) şi refractară la oxigenoterapie;

– existenţa unei presiuni de umplere a atriului stâng normale (determinabilă cu ajutorul cateterizării arterei pulmonare).

Complicaţiile SDRA sunt complicaţiile sindromului de insuficienţă respiratorie acută. Mortalitatea variază între 10-90%.

SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN

Somnul produce la oamenii sănătoşi şi bolnavi două modificări ventilatorii: hipoventilaţia alveolară şi episoade apneice care nu depăşesc numărul de 30 pe noapte şi o durată de 10 secunde.

Hipoventilaţia este accentuată la bolnavii cu BPOC şi la obezi. La indivizii cu BPOC tipul predominant bronşitic (*blue bloaters*) se produc hipoxemii severe în perioadele REM ale somnului (PaO_2 = 20-40 mmHg) cu desaturări masive ale hemoglobinei şi hipertensiune pulmonară.

Sindromul de apnee în somn (SAS) este o tulburare respiratorie care se caracterizează prin pauze respiratorii repetate, frecvente şi prelungite în timpul somnului. Au fost identificate 3 tipuri de apnee în somn prin studiile de polisomnografie. Aceste studii măsoară fluxul aerian la nas şi gură, SaO_2 şi efortul respirator.

Prin apnee se înţelege oprirea fluxului respirator la nas şi gură.

Apneea centrală se defineşte prin oprirea fluxului aerian la nas şi gură fără nici un semn de efort inspirator (nu se constată mişcări ale peretelui toracic şi nici modificări ale presiunii intratoracice care pot fi înregistrate prin măsurarea presiunii esofagiene).

Apneea obstructivă apare când fluxul aerian la nas şi gură lipseşte, dar bolnavul are mişcări respiratorii şi se pot constata variaţii ale presiunii intratoracice.

Apneea mixtă este o combinaţie de apnee obstructivă şi centrală care se produc în cursul aceluiaşi episod de oprire a fluxului aerian la nas sau gură.

Apneea centrală se produce datorită opririi impulsurilor şi eforturilor inspiratorii, iar apneea obstructivă apare datorită obstrucţiei căilor respiratorii superioare în timpul somnului.

Caracterele clinice ale bolnavilor depind de tipul apneei.

Sindromul de apnee centrală se caracterizează prin greutate corporală normală, insomnie (rar somnolenţă), treziri frecvente din somn, sforăit uşor sau absent, stare depresivă şi disfuncţie sexuală minimă.

Sindromul de apnee obstructivă se întâlneşte la bolnavii supraponderali cu somnolenţă diurnă, care se trezesc rar în timpul somnului, mari sforăitori, cu deteriorarea capacităţilor intelectuale, disfuncţie sexuală, cefalee după trezire şi enurezis nocturn.

Fiziopatologie. SAS de tip obstructiv apare datorită colapsului căilor aeriene superioare la nivelul faringelui. Spre deosebire de trahee şi bronşiile

mari care se menţin deschise datorită suportului cartilaginos şi de căile aeriene mici, care se deschid datorită reculului elastic al parenchimului pulmonar, diametrul căilor aeriene superioare depinde de contracţia muşchilor dilatatori faringieni. Somnul predispune la îngustarea şi, la persoanele susceptibile, chiar la colapsul căilor superioare datorită reducerii tonusului muşchilor acestor căi şi datorită răspunsului reflex al acestor muşchi la presiunea subatmosferică care apare în căile aeriene în cursul inspiraţiei.

Colapsul complet al căilor aeriene superioare în cursul somnului este precedat cu ani de îngustarea acestor căi care produce sforăitul. La cei mai mulţi indivizi istoricul pune în evidenţă o lungă perioadă în care este prezent sforăitul intens şi profund, uneori cu debutul în copilărie. Când se produce apneea obstructivă în somn, sforăitul se întrerupe constatându-se o perioadă de tăcere care durează 15-90 sec.

În timpul acestui episod de apnee, continuă eforturile respiratorii inutile şi se produce hipoxemie severă. Întreruperea apneei coincide cu o scurtă trezire sau cu o modificare pe EEG.

Aceste evenimente nocturne se asociază uneori cu senzaţia de sufocare şi anxietate. După câteva respiraţii profunde bolnavul readoarme. Ciclul se repetă de 200-400 ori în timpul unui somn de 6-8 ore.

Consecinţele apneei nocturne obstructive sunt somnolenţa excesivă diurnă (datorită fragmentării somnului prin treziri recurente, diminuarea duratei somnului profund şi efectele hipoxemiei asupra funcţiilor cerebrale), pierderea memoriei, tulburări emoţionale, inserţie socială dificilă şi de 2-3 ori mai frecvente accidente de circulaţie decât la populaţia normală.

Studiile populaţionale au evidenţiat şi un risc crescut la aceşti bolnavi pentru hipertensiunea arterială sistemică, angorul, infarctul de miocard şi accidentele cerebrale vasculare.

Complicaţiile SAS sunt hipertensiunea arterială pulmonară, insuficienţa cardiacă dreaptă şi agravarea insuficienţei ventriculare stângi.

Asocierea SAS cu bronhopneumopatia cronică obstructivă realizează sindroame *overlap* care agravează prognosticul insuficienţei respiratorii la aceşti bolnavi.

Somnul normal este caracterizat printr-o scădere a PaO_2 cu 3-10 mmHg şi o creştere cu 4-8 mmHg a $PaCO_2$. Aceste schimbări sunt mai pronunţate în faza cu mişcări oculare rapide a somnului (REM) când respiraţia devine rapidă şi neregulată cu perioade de apnee. Toate aceste modificări sunt mult accentuate la bolnavii cu SAS, la cei cu BPOC tipul predominant bronşitic (*blue bloaters*) şi la cei cu sindrom *overlap*.

Curba de disociere a oxihemoglobinei arată că la valori ale PaO_2 sub 55-60 mmHg se produce o desaturare severă a hemoglobinei şi creşte hipoxia tisulară.

Gradul de desaturare nocturnă a oxihemoglobinei la aceşti bolnavi poate fi prezis dacă se dozează SaO_2 la deşteptare. Astfel, dacă bolnavul cu SAS sau BPOC este hipoxemic la deşteptare, este foarte probabil că el a fost profund hipoxemic în cursul perioadelor REM ale somnului.

Ca şi la bolnavul în stare de veghe, hipoxemia din cursul somnului se asociază cu hipertensiune pulmonară, aritmii cardiace, disfuncţie miocardică şi cord pulmonar. Aceste complicaţii agravează sindroamele de hipertensiune pulmonară şi de cord pulmonar preexistente sau produc hipertensiune pulmonară acută şi dilataţie cardiacă dreaptă acută în timpul somnului.

Studiile populaţionale recente au evidenţiat că SAS constituie o problemă importantă de sănătate publică: 4% din femei şi 9% din bărbaţi cu vârsta cuprinsă între 30-60 ani au mai mult de 15 episoade de apnee şi hipoapnee (oprirea incompletă a fluxului respirator la nas şi gură) per oră de somn. În majoritatea cazurilor aceste episoade de apnee au caracter obstructiv.

Diagnostic. Tratament. *Diagnosticul SAS* se bazează pe istoric şi pe examenul clinic şi paraclinic al căilor aeriene superioare. Examenul clinic poate evidenţia amigdale hipertrofiate, macroglosie, edemul palatului moale şi al luetei, micrognaţie sau retrognaţie. Explorările endoscopice şi imagistice au indicaţii precise şi limitate (endoscopie faringiană, cefalometrie, cineradiografie, CT şi RMN).

Abordarea terapeutică etiologică a SAS presupune un diagnostic cât mai exact. Tratamentul cel mai eficient, dar şi cel mai scump, este ventilaţia nazală continuă cu presiune pozitivă (CPAP: *continuous positive airway pressure*), care determină o creştere a presiunii aerului în faringe, suficientă pentru menţinerea căilor aeriene superioare deschise. Procedura implică aplicarea unei măşti aproximativ 5 ore pe noapte.

Alte mijloace de tratament sunt: scăderea ponderală, aplicarea unei proteze dentare pentru avansarea mandibulei în timpul somnului, îndepărtarea chirurgicală a palatului moale, traheostosmie şi intervenţii chirurgicale pe mandibulă. Recent s-au obţinut rezultate (ameliorarea saturării nocturne a hemoglobinei) cu ajutorul unui antagonist de glutamat (Sabeluzol, 10 mg × 2/zi).

TRATAMENT

Tratamentul IR reprezintă o problemă extrem de dificilă: el presupune o evaluare rapidă şi corectă a bolnavilor care urmează să precizeze: starea funcţiilor vitale, boala de bază care a produs IR, factorii de agravare şi de reversibilitate prezenţi, patologia asociată. Pentru evaluare şi tratament este necesară internarea bolnavilor în servicii specializate de terapie intensivă respiratorie sau generală, precum şi o colaborare interdisciplinară.

Obiectivele tratamentului vizează: 1) restabilirea homeostaziei gazelor sanguine, şi în primul rând corectarea hipoxemiei (la valori > 60 mmHg); 2) tratamentul specific al bolii de bază care a produs sindromul de IR sau a factorilor de reversibilitate din afecţiunea de bază; 3) corectarea tulburărilor complexe fiziopatologice, care sunt prezente în cazul IR.

Tratamentul IR este diferenţiat în raport cu tipul său fiziopatologic (acută, cronică, cronică acutizată), cu severitatea sa (pe baza evaluării clinice, a PaO_2,

$PaCO_2$, pH) şi cu condiţia sa etiologică. Pentru fiecare caz în parte trebuie de la început precizat dacă există factori suplimentari de agravare a sindromului de IR (infecţie bronşică, pulmonară, pneumotorax, tromboembolism, tulburări de ritm sau insuficienţă cardiacă etc.) şi dacă sunt prezente condiţii de reversibilitate.

Când IR reprezintă etapa finală a unei boli irecuperabile şi nereversibile pulmonare sau extrapulmonare, atunci instituirea sau menţinerea unui tratament complex al IR, ridică numeroase probleme etice.

Întrucât există numeroase particularităţi de tratament legate de etiologia IR se vor prezenta numai 2 cazuri tipice: I) insuficienţa respiratorie cronică acutizată din boala obstructivă pulmonară; II) insuficienţa respiratorie acută din sindromul de detresă respiratorie acută a adultului.

TRATAMENTUL IR DIN BPOC

1. **Oxigenoterapia.** Bolnavii cu BPOC şi IR au hipoxemie, de grad variat, realizată prin mecanisme de hipoventilaţie şi dezechilibru V/Q. Modificările tipice ale gazelor sanguine sunt: $PaO_2 < 40$-50 mmHg, $PaCO_2 > 60$ mmHg şi pH de aprox. 7,30. În condiţiile IR cr. acutizate din BPOC, gravitatea şi letalitatea, rezultă în special prin consecinţele cardiovasculare şi cerebrale ale hipoxemiei, şi mai puţin prin hipercapnie sau acidoză.

Oxigenoterapia (suplimentarea de O_2) reprezintă măsura terapeutică cea mai urgentă şi cea mai importantă pentru ameliorarea PaO_2, $PaCO_2$ şi pH, urmând să revină spre limite acceptabile ulterior.

Administrarea de O_2 creşte PO_2 alveolar, în special în regiunile cu dezechilibru $\dot{V}$/Q, descreşte rezistenţa în căile aeriene şi creşte PaO_2. Ca urmare a ameliorării PaO_2, scade vasoconstricţia arterială pulmonară şi deci RVP şi HTP (HTP hipoxică), se ameliorează funcţia VD şi scade riscul aritmiilor ventriculare sau atriale; în plus se ameliorează fluxul sanguin renal (creşte diureza), scade metabolismul anaerobiotic şi producerea acidului lactic, şi se îmbunătăţeşte funcţia cerebrală şi starea de conştienţă.

Obiectivul terapiei cu O_2 în IR cr. acutizată îl reprezintă creşterea PaO_2 între 60-80 mmHg, însoţită de ameliorarea condiţiei respiratorii şi generale a bolnavului. Acest obiectiv se realizează cel mai bine *prin administrarea de O_2 cu debit mic (1-3 l/min) pe o sondă nasoesofagiană*, metodă care oferă o concentraţie de O_2 în aerul inspirat de 28-30%. Toleranţa şi eficienţa acestui tip de administrare este bună, cu mici dezavantaje legate de iritarea şi uscarea mucoasei nazale, mai ales când oxigenul este neumidificat. Dacă sunt necesare concentraţii mai mari de O_2 în aerul inspirat (40-80%), se poate folosi *administrarea de O_2 pe mască* (de ex. masca Venturi). Folosirea de măşti-rezervor nu se poate face decât pentru timp limitat, masca interferând cu alimentaţia şi comunicarea cu bolnavul, indispensabile pentru aprecierea stării de conştienţă.

Indiferent de sistemul de suplimentare a O_2, vor fi urmărite la scurt timp (30-45 min.): starea de conştienţă (care trebuie să se amelioreze), TA şi frecvenţa cardiacă, precum şi PaO_2, $PaCO_2$ şi pH-ul sanguin. Un rezultat favorabil presupune realizarea unui PaO_2 peste 60 mmHg şi o scădere a $PaCO_2$; în caz de creştere a $PaCO_2$ cu toată ameliorarea PaO_2, se va reduce debitul de O_2 administrat şi se va reevalua situaţia (eventual indicaţie de ventilaţie mecanică). Creşterea $PaCO_2$, cu toată administrarea de O_2 are semnificaţia reducerii stimulului respirator hipoxic, în condiţiile corectării parţiale a PaO_2.

Administrarea de O_2 – în special în concentraţii mari sau pentru durate prelungite de timp – poate avea şi alte efecte negative, decât cele semnalate; ele se întâlnesc mai ales în tratamentul IR acute şi privesc mai ales: toxicitatea pulmonară a O_2, deprimarea *clearance*-ului mucociliar şi suprimarea funcţiei macrofagelor alveolare.

Pentru majoritatea pacienţilor cu IR cronică acutizată, suplimentarea de O_2 prin metode relativ simple (sondă nazală, mască) reprezintă singura terapie suportivă necesară. Pentru unii bolnavi însă devine necesară *intubaţia endotraheală* şi *ventilaţia mecanică*. Decizia de intubaţie şi ventilaţie se bazează pe presupunerea că la bolnavul în cauză există un factor reversibil care contribuie la deteriorarea acută şi că protezarea temporară a respiraţiei va permite restaurarea statusului anterior al pacientului.

Indicaţiile pentru intubaţie şi ventilaţie mecanică nu sunt strict definite, dar elementul major îl constituie acidoza respiratorie incomplet compensată după un tratament medical corect. Pot fi luaţi drept indicaţii de ventilaţie mecanică, după efectuarea unui tratament anterior complet: afectarea progresivă a stării de conştienţă; disfuncţia muşchilor respiratori; retenţia progresivă de secreţii bronşice; $PaO_2 \leq 50$ mmHg şi $PaCO_2 \geq 70$ mmHg; creşterea $PaCO_2$ cu >15 mmHg după suplimentarea de O_2.

Intubaţia şi ventilaţia mecanică trebuie efectuate în servicii de terapie intensivă respiratorie sau generală, alegerea tipului de ventilaţie folosită, precum şi urmărirea bolnavilor, necesitând un consult interdisciplinar şi cunoştinţe speciale. Se pot folosi ventilaţie cu presiune pozitivă intermitentă (IPPV) sau continuă (CPPV) sau cu presiune teleexpiratorie pozitivă (PEEP) (vezi Secţiunea „Terapia intensivă în bolile interne“). Durata ventilaţiei mecanice, condiţiile de întrerupere, supravegherea hemodinamică, respiratorie şi generală a bolnavului intubat, se stabilesc urmărindu-se parametri clinici, biologici şi gazometrici.

Oxigenoterapia de lungă durată la domiciliu s-a impus ca o metodă eficace în tratamentul IR cronice din BPOC sau din alte boli pulmonare cronice, precum şi în tratamentul CP cronic.

Oxigenoterapia prelungită cronică presupune administrarea de O_2 pentru minim 15-16 ore/zi, la un debit de 1-5 l/minut, folosind drept surse de oxigen, aparate portabile prevăzute cu butelie de O_2 lichid sau cu concentrare de O_2. Terapia se efectuează la domiciliu, cu supravegherea medicală a pacienţilor.

Obiectivele terapiei se realizează după minim câteva luni de administrare cronică de O_2; ele constau în: ameliorarea condiţiilor de hematoză (inclusiv în timpul somnului, când perioadele de hipoxemie sunt mai frecvente); reversibilitatea HTP hipoxice, a supraîncărcării ventriculare drepte şi deci protecţie faţă de instalarea CP cronic; ameliorarea calităţii vieţii şi reducerea semnificativă a mortalităţii în BPOC şi CP cronic.

De regulă sunt selectaţi pentru oxigenoterapie prelungită la domiciliu, bolnavii cu BPOC şi IR cronică, precum şi IR cronică din fibroze interstiţiale, cifoscolioze sau boli neuromusculare care afectează toracele. Beneficiază de tratament în special bolnavii cu hipoxemie severă şi rebelă la tratamentul medical, precum şi bolnavii cu semne clinice de HTP, cord pulmonar cronic şi poliglobulie secundară.

2. **Tratamentul obstrucţiei bronşice.** Majoritatea episoadelor acute de IR la pacienţii cu BPOC, se asociază cu creşterea rezistenţei la flux în căile aeriene, printr-o combinaţie de mecanisme: hipersecreţie, edem al mucoasei şi bronhospasm. Agravarea obstrucţiei bronşice este urmată atât de deteriorarea funcţiei respiratorii (hipoxemie +/- hipercapnie), cât şi de supraîncărcarea prin presiune a cordului drept (HTP hipoxică etc.). Sub aspect clinic, rolul fiecărui factor patogenic de obstrucţie bronşică este greu de precizat, cu excepţia situaţiilor când wheezingul este predominant sau se constată un răspuns rapid la medicaţia bronhodilatatoare. Astfel, în majoritatea episoadelor acute de IR din BPOC, se prescriu *medicamente bronhodilatatoare*, în speranţa reversibilităţii bronhospasmului.

Alegerea medicamentelor bronhodilatatoare trebuie să se facă în IR în primul rând pe criterii clinice: componenta obstructivă a bolii pulmonare trebuie să fie prezentă sau proeminentă. În practică sunt disponibile ca bronhodilatatoare: teofilina şi derivaţii săi, medicamentele $beta_2$ simpatomimetice, anticholinergicele şi corticosteroizii (vezi tratamentul „Astmului bronşic").

În urgenţă se prescriu iniţial *corticosteroizi în asociaţie sau nu cu teofilină.* Hemisuccinatul de hidrocortizon 100 mg la 6-8 ore i.v. sau metilprednisolon 0,5 mg/kg la 6 ore, i.v., pentru o perioadă de câteva zile ameliorează dispneea şi nivelul PaO_2. Dacă condiţia respiratorie nu se îmbunătăţeşte în câteva zile, continuarea tratamentului se dovedeşte de obicei inutilă. Corticosteroizii administraţi pe cale inhalatorie nu au vreun rol în tratamentul pacienţilor cu IR, întrucât pot agrava bronhospasmul, printr-un efect iritativ.

Adăugarea de *teofilină* la corticosteroizi se poate dovedi o măsură eficientă. Efectul bronhodilatator direct, ameliorarea contractilităţii diafragmului şi creşterea pragului de oboseală musculară, efectul inotrop pe miocard şi eventuala scădere a presiunii arteriale pulmonare, toate contribuie la un efect benefic în IR asociată cu CP cr. Mai mult decât în astm, în IR acutizată, din cauza hipoxemiei şi eventual a cumulului de droguri ($beta_2$ simpatomimetice), teofilina administrată i.v. poate avea efecte secundare toxice. Aritmiile supraventriculare şi în special ventriculare, convulsiile, agitaţia pot apărea şi la nivele serice considerate terapeutice (10-20 µg/dl). Dozele corecte de aminofilină, doza de încărcare şi doza de întreţinere trebuie să fie la valori sub cele întrebuinţate în astmul bronşic (de ex.: doza de încăr-

care de 3-5 mg/kg şi doza de întreţinere 0,3-0,5 mg/kg/oră), dar există numeroşi factori individuali care modifică metabolismul teofilinei. Nivelul seric al teofilinei trebuie monitorizat, la toţi bolnavii cu IR acute.

Substanţele beta$_2$ adrenergice, administrate pe cale inhalatorie la bolnavii neintubaţi sau intubaţi, se pot dovedi de asemenea utile. Se întrebuinţează beta-mimetice selective (salbutamol, terbutalină, albuterol, metoproterenol, fenoterol, pirbuterol), în administrare la 1-2 ore pentru primele 12 ore, trecându-se apoi la spaţierea dozelor la 4-6 ore. După obţinerea unei ameliorări semnificative, se pot prescrie beta-mimetice din ultima generaţie (salmeterol, formoterol), care sunt mai selective şi au acţiune prelungită (100 μg × 2 ori pe zi).

Anticholinergicele de tipul bromurii de iprotropium pot fi de asemenea utile, în asociaţie cu oricare din bronhodilatatoare.

În rezumat, medicaţia bronhodilatatoare se poate dovedi eficace, în asociaţie cu medicaţia antiinfecţioasă, mai ales dacă sunt prezente elemente de obstrucţie bronşică reversibilă. Trebuie folosite mai ales asociaţii de bronhodilatatoare şi în primul rând corticosteroizi plus teofilină sau beta$_2$ mimetice.

3. **Tratamentul infecţiei bronşice.** Infecţia bronşică şi/sau pulmonară reprezintă principalul factor de agravare a condiţiei respiratorii la un bolnav bronhopulmonar cronic şi cauza cea mai frecventă a IR acute la bolnavii cu BPOC.

Când infecţiile bronşice sunt recurente şi rezerva respiratorie limitată, se poate încerca un *tratament profilactic* al acestora cu vaccin antigripal (în fiecare toamnă), cu vaccin antipneumococic şi/sau cu medicaţie imunomodulatoare de tip Bronhovaxom. Eficienţa acestor mijloace este moderată, dar ele pot fi prescrise la persoanele cu repetate episoade de IR induse de infecţie. Tratamentul profilactic continuu sau intermitent, în timpul anotimpului rece, cu antibiotice sau chimioterapice, nu şi-a dovedit eficienţa.

Când infecţia respiratorie este prezentă în cadrul unei IR, trebuie precizate: tipul de infecţie (virală, cu mycoplasme, bacteriană, mixtă), volumul şi calitatea sputei, existenţa unei determinări parechimatoase pulmonare. Frecvent *infecţia* intercurentă este *virală* şi tratamentul său este limitat. Când sputa devine mucopurulentă sau franc purulentă *infecţia bacteriană* este prezentă şi trebuie identificate microorganismele implicate (examenul direct al sputei, culturi). Până la obţinerea unui rezultat de laborator, se poate presupune că infecţia respiratorie este datorată *Streptococcus pneumoniae* şi/sau *Haemophilus influenzae*, situaţie care impune un tratament cu ampicilină p.o. 500 mg la 6 ore sau tetraciclină p.o. 500 mg la 6 ore sau Doxiciclină 100 mg p.o. la 12 ore sau trimetoprim – sulfamethoxazol p.o. 2 g/zi sau eritromicină 2 g/zi.

În cazul insuficienţelor respiratorii severe ($PaO_2 \leq 60$ mmHg) şi/sau a determinărilor pulmonare acute coexistente (modificări infitrative radiologice) se poate începe cu administrarea de antibiotice parenteral, de ex.: ampicilină i.v. 2 g/zi + Gentamicină 160-240 mg/zi sau cefalosporină (singure) din generaţia a 2-a – a 3 - a i.v. sau i.m. – sau în asociaţie cu un aminoglicozid.

Pentru aceste situaţii este de dorit să se realizeze un examen bacteriologic corect al sputei (eventual prin puncţie transtraheală) inclusiv antibiograma, întrucât relativ frecvent infecţia este determinată de germeni gramnegativi sau germeni grampozitivi cu diverse grade de rezistenţă la antibiotice.

Tratamentul antibiotic este de asemenea necesar la bolnavii cu ventilaţie mecanică, cel puţin pe toată perioada aplicării acesteia.

4. **Controlul secreţiilor bronşice.** Prezenţa unei hipersecreţii bronşice, vâscoase, greu de eliminat, este un factor evident de agravare a IR. Hipersecreţia bronşică se întâlneşte mai ales la bolnavii cu IR de tip obstructiv, dar mai tardiv şi în unele cazuri de IR extrapulmonară. Infecţia bronşică şi hipersecreţia fac ca aceasta să rămână aderentă în arborele bronşic, mecanismul normal de *clearance* mucociliar să nu mai fie eficace, iar obstrucţia bronşică să mărească travaliul respirator.

Cel mai bun mijloc de a controla secreţia bronşică este tratarea corectă a infecţiei, hidratarea adecvată (eventual prin administrarea i.v. de lichide 30-40 ml/kgc/zi) şi umidificarea aerului inspirat.

Folosirea de mucolitice şi mucoreglatoare per os, parenteral sau pe cale inhalatorie, este controversată. În practică se administrează N-acetil cisteină (Mucosolvin), substanţă reductoare cu grup tiol, care desface legăturile disulfhidrice şi creşte gradul de hidratare a sputei, sau bromhexină (de ex. 4 mg p.o. x 6 ori pe zi), sau ambroxol. Administrarea prin aerosoli de substanţe mucoreglatoare poate avea un efect iritant. Un rezultat mai bun se poate obţine prin aerosoli cu soluţie de clorură de sodiu sau bicarbonat de sodiu.

Eliminarea sputei poate fi favorizată îndemnând bolnavul să tuşească, uşurând manevra prin topotarea toracelui şi eventual schimbarea poziţiei bolnavului.

Terapia fizicală respiratorie, în special efectuată de un terapist cu bună experienţă, ameliorează distribuţia ventilaţiei şi nivelul PaO_2. La bolnavii cu alterarea stării de conştienţă, poate deveni necesară aspiraţia secreţiilor prin sondă nazotraheală sau fibroaspiraţie.

5. **Suprimarea deprimantelor respiraţiei şi administrarea de analeptice respiratorii.** În IR cronică sau în acutizările acesteia, la persoanele cu BPOC, trebuie excluse toate medicamentele care sunt deprimante ale centrilor respiratori: opiacee, barbiturice, sedative, inclusiv diazepamul. Ele pot fi utilizate, sub strict control, numai la bolnavii cu ventilaţie mecanică. Folosirea de analeptice respiratorii este puţin utilă, cu excepţia situaţiilor în care depresia respiraţiei s-a produs prin oxigenoterapie necontrolată (creşterea $PaCO_2$) sau medicamente; în aceste situaţii trebuie realizat un tratament specific.

Câteva medicamente au un efect stimulant pe centrii respiratori, dacă sunt administrate cu indicaţii limitate. Teofilina poate fi utilă, în administrarea i.v. la persoanele cu IR cronică, acutizată, ea crescând excitabilitatea centrului respirator. Almitrina (Vectarion), stimulent al chemoreceptorilor carotidieni, ameliorează PaO_2 de repaus, şi reduce acidoza, la bolnavii cu IR cr. din BPOC, în administrare cronică (50-100 mg/zi p.o.). Doxapram reduce sau previne depresia ventilaţiei, care apare la pacienţii cu IR de tip II şi

care primesc oxigenoterapie necontrolată (perfuzie 1-2 mg/minut). Acetatul de medroxiprogesteron, în administrare sublinguală, 20 mg × 3 ori pe zi, creşte ventilaţia externă şi poate fi util în hipoventilaţie de origine centrală, cu preţul unor efecte secundare.

În fapt, administrarea de analeptice respiratorii are indicaţii limitate, efecte temporare şi eficienţă minimă în IR cronică acutizată la bolnavii cu BPOC.

6. **Tratamentul HTP şi CP cronic.** Bolile pulmonare cronice care evoluează spre IR şi în principal BPOC tip B, se însoţesc de HTP şi CP cr. Hipertrofia şi dilataţia VD, urmează unei perioade lungi de HTP, întâi de efort, apoi de repaus. Aceasta se produce în primul rând printr-un mecanism hipoxic (HTP hipoxică), dar şi prin reducerea anatomică a patului vascular (în special în bolile restrictive), obliterare vasculară, creşterea presiunii intratoracice şi poliglobulie. Episoadele acute de infecţie respiratorie sau tulburările de excitabilitate a centrului respirator (în special în IR de tip obstructiv, în sindromul de apnee în somn), agravează atât HTP cât şi IR, conducând la insuficienţă cardiacă dreaptă aparent acută, cu edeme periferice, hipertensiune venoasă şi stază hepatică.

Majoritatea bolnavilor cu insuficienţă cardiacă dreaptă prin cord pulmonar pot fi compensaţi, sub aspect clinic şi hemodinamic, prin repaus la pat, *administrare de* O_2 şi *tratamentul corect al bolii pulmonare de bază* (şi a acutizării sale).

Diureticele, de tipul hidroclorotiazidei, a diureticelor „de ansă" sau a celor care economisesc potasiu (amilorid, spironolactonă), pot fi utile, atât în decompensarea cardiacă dreaptă pură cât şi în congestia vasculară pulmonară din insuficienţa ventriculară stângă coexistentă. Diureticele, administrate per oral în doze relativ mici, măresc diureza, accelerează eliminarea edemelor, ameliorează circulaţia periferică şi schimburile de O_2 de la acest nivel, şi eventual îmbunătăţesc schimburile gazoase pulmonare, dacă apa extravasculară pulmonară a fost crescută.

Dozele de diuretice trebuie adaptate stării clinice, evitându-se continuarea administrării lor atunci când semnele de insuficienţă cardiacă dreaptă s-au remis. Administrarea în exces a diureticelor în IR şi în CP cronic, poate induce hipovolemie, hipotensiune şi, eventual, retenţia azotată, prin mecanism prerenal. De asemenea diureticele în exces accentuează pierderile de H^+ şi Cl^- induse de hipercapnia cronică, şi pot produce o alcaloză metabolică, uneori severă. Alcaloza poate reduce suplimentar sensibilitatea centrilor respiratori la CO_2, iar hipokaliemia poate potenţa eventuala toxicitate digitalică.

Administrarea de digitală în IR cronică însoţită de CP cronic este o problemă controversată. Experienţa arată că decompensarea cardiacă, ca de altfel şi cea respiratorie, pot fi controlate sub aspect terapeutic, prin administrarea de O_2, eliminarea şi tratarea factorilor de agravare sau a complicaţiilor. Preparatele digitalice sunt necesare în CP cr. cu tahiaritmii supraventriculare (de obicei produse de decompensarea respiratorie) sau când există disfuncţie sistolică a VS (de ex. ischemică sau hipertensivă) concomitentă. Hipoxia miocardică, acidoza, diselectrolitemia pot favoriza fenomenele de toxicitate

digitalică, care pot astfel apărea chiar la doze terapeutice. Tahicardia sinusală, mai totdeauna prezentă în CP cronic, este dependentă mai ales de hipoxemie şi de stimularea simpatică şi nu constituie o indicaţie de tratament digitalic, decât dacă sunt prezente şi semne de disfuncţie ventriculară.

7. **Corectarea deficienţelor nutriţionale.** Corectarea deficienţelor nutriţionale şi a malnutriţiei bolnavilor respiratori cronici, precum şi echilibrarea balanţei calorice, poate reprezenta un obiectiv al terapiei IR cronice.

Tratarea corectă a infecţiei respiratorii constituie numai o măsură adjuvantă. Este necesar un aport caloric de 35-40 cal/kg/zi şi o compoziţie a aportului nutritiv care să corecteze eventuala hipoproteinemie, diselectrolitemie şi starea hipercatabolică. O alimentaţie enterală şi parenterală, bazată în principal pe hidraţi de carbon ca sursă calorică majoră, poate conduce la o producţie crescută de CO_2. Rezultatul este o creştere a travaliului respirator pentru a menţine $PaCO_2$, fenomen dificil de realizat la pacienţii cu rezerve respiratorii limitate. Pe aceste date se bazează recomandarea ca la bolnavii hipercapnici, să se realizeze aportul caloric necesar în special printr-o dietă bogată în grăsimi (care să aducă minim 50% din nevoile calorice) şi săracă în hidraţi de carbon, dietă care scade producţia de CO_2 şi implicit $PaCO_2$. Aportul proteic trebuie să fie echilibrat 1-1,5 g proteine/kg/zi.

TRATAMENTUL SDRA

Tratamentul SDRA reprezintă o urgenţă tot atât de mare ca şi diagnosticul său. Odată ce suspiciunea de diagnostic a fost emisă, bolnavul trebuie transferat într-un serviciu de terapie intensivă specializat, pentru evaluare, monitorizare şi tratament complex. Monitorizarea funcţiilor vitale şi în special monitorizarea cardiorespiratorie (uneori şi hemodinamică), constituie măsuri indispensabile pentru a creşte şansa de reuşită.

1. **Tratamentul cauzal** (etiologic) aplicat în toate situaţiile, când este posibil, deşi după instalarea SDRA, el rămâne cu o eficacitate limitată. Dacă se suspectează o infecţie bacteriană, se vor întrebuinţa antimicrobiene cu spectru larg – ca de exemplu asociaţia ampicilină, gentamicină, metronidazol; focarele septice trebuie rezolvate chirurgical. În mod corespunzător se vor trata: şocul hipovolemic (înlocuire de volum), leziunile traumatice, intoxicaţiile etc.

2. **Blocarea mecanismelor care produc injuria alveolo-capilară** ar trebui să constituie un capitol de tratament tot atât de important, ca tratamentul cauzal. Activarea complementului, în special C5a, implicată în promovarea agregării neutrofilelor şi injuriei pulmonare acute, a sugerat utilizarea dozelor mari de corticosteroizi pentru tratament. Corticosteroizii reduc mobilizarea şi chemotaxisul neutrofilelor, protejează celulele endoteliale, stabilizează membranele lisosomale şi descresc activitatea complementului. Cu toate aceste avantaje teoretice, dozele mari de metilprednisolon sau hidrocortizon administrate i.v. nu şi-au dovedit eficacitatea asupra ratei de rezoluţie a SDRA şi mortalităţii generale. Unele studii sugerează că medicaţia corticosteroidă

ar întârzia vindecarea SDRA şi ar favoriza infecţia pulmonară. În prezent lipsesc cercetări complete care să ateste sau să infirme eficacitatea corticosteroizilor, astfel că unii autori nu recomandă în mod expres folosirea lor.

TNF este considerat un mediator important al injuriei pulmonare în SDRA; folosirea anticorpilor specifici anti-TNF, încă în experiment, s-ar putea dovedi utilă în tratamentul precoce al sindromului. Alte medicamente folosite din considerente patogenice, ca fibronectina, heparina, inhibitorii de ciclooxigenază nu par a aduce un avantaj important.

Efectul tratamentului cu Ibuprofen i.v., medicament antiinflamator cu acţiuni multiple (antioxidante, antiprostanoide şi anticitokine) este urmărit în cursul unor studii multicentrice în curs de desfăşurare.

Sunt de asemenea în studiu diferite terapii cu rol antioxidant: Selenium 100 mg + vit. C 1 g + vit. E 400 u.i. pe zi. Doza de Betacaroten este încă dezbătută.

Încercările de terapie cu catalază (parenteral), superoxid-dismutază (SOD) şi glutation nu au dus la concluzii definitive.

Terapia cu Surfactant (Exosurf, produs sintetic) a dus la reducerea mortalităţii la nou-născuţi prematuri cu SDRA. La adulţi folosirea sa este limitată la SDRA din infecţiile sistemice.

3. Tratamentul suportiv respirator reprezintă una din problemele centrale în SDRA. El se realizează prin administrarea de O_2 în conjuncţie cu ventilaţia mecanică şi PEEP. El îşi propune să amelioreze hipoxemia arterială şi hipoxia celulară, în condiţiile unei stabilităţi hemodinamice.

În timpul fazei precoce a SDRA, când predomină edemul interstiţial şi hipoxemia arterială este datorită, în principal, anomaliilor de $\dot{V}/\dot{Q}$ şi difuziune (cu păstrarea ventilaţiei alveolare) se poate încerca – pentru scurtă perioadă de timp – administrarea de oxigen pe sondă nazală sau mască, pentru a obţine $PaO_2 > 60$ mmHg. Dacă o hipoxemie acceptabilă nu se realizează rapid, sau sindromul de detresă este avansat (hipoxemia se realizează în acest caz în principal prin şunt intrapulmonar), atunci se impune ventilaţia mecanică, cu PEEP (vezi capitolele „Oxigenoterapia“ şi „Ventilaţia mecanică“ în Secţiunea „Terapia intensivă în bolile interne“). Mulţi preferă instituirea ventilaţiei mecanice în SDRA mai bine mai precoce decât prea târziu. Ventilaţia mecanică are două beneficii majore: asistarea ventilaţiei şi menţinerea sau restaurarea inflaţiei pulmonare. Asistarea ventilaţiei reduce travaliul respirator excesiv, iar PEEP ameliorează oxigenarea arterială prin reexpandarea alveolelor atelectatice, redistribuirea edemului intraalveolar şi recrutarea de noi alveole pentru ventilaţie.

O problemă importantă în tratamentul pacienţilor cu SDRA este determinarea nivelului optimal al PEEP. Astfel, nivele mai mari de PEEP se asociază cu o creştere a riscului de barotraumă pulmonară sau pot produce o reducere a debitului cardiac, prin compresia vaselor mici pulmonare şi reducerea întoarcerii venoase. La majoritatea pacienţilor nivelul de 10-15 cm H_2O pentru PEEP este satisfăcător pentru a realiza o oxigenare rezonabilă

($PaO_2 > 60$ mmHg) fără afectarea debitului cardiac. Concentraţiile de oxigen administrate se situează între 50-60% şi ele sunt, de obicei, suficiente pentru a obţine un nivel de hipoxemie rezonabilă şi a evita toxicitatea oxigenului.

Efectele ventilaţiei mecanice şi ale oxigenoterapiei trebuie urmărite riguros prin monitorizare hemodinamică (cateter flotant Swan-Ganz) şi prin studiul gazelor sanguine. Monitorizarea hemodinamică informează asupra valorilor, sub tratament, a debitului cardiac, presiunii capilare blocate, presiunii venoase centrale etc. şi furnizează date asupra necesităţii unei terapii cardiovasculare şi volemice suplimentare.

În serviciile de terapie intensivă, unde se tratează SDRA, se pot folosi multiple variante de respiraţie mecanică, la bolnavul de obicei intubat; o perspectivă mai bună posibil să se obţină prin oxigenarea prin membrană extracorporeală (ECHO).

4. Tratamentul tulburărilor fiziopatologice şi al complicaţiilor. SDRA se asociază cu un ansamblu de tulburări fiziopatologice care se pot limita la plămân şi la aparatul cardiovascular (hipoxemie severă, edem pulmonar non-cardiogen, hipovolemie, scăderea debitului cardiac şi a TA etc.) sau se extind şi la alte aparate sau organe, realizând secvenţial sau simultan un sindrom de MSOF.

În afara corecţiei hipoxemiei, sunt necesare în mod deosebit măsuri pentru reducerea edemului pulmonar, de corectare volemică şi de susţinere cardiocirculatorie.

Reducerea edemului pulmonar este extrem de dificilă, deoarece acesta se produce printr-un mecanism lezional alveolo-capilar, care rareori poate fi controlat în SDRA. Terapia cu diuretice este indicată numai dacă există un element de hipervolemie intravasculară relativă, ceea ce se întâmplă rar. Dacă presiunea capilară blocată este în limite normale sau scăzută la monitorizare hemodinamică, atunci tratamentul diuretic are un rol limitat sau este contraindicat.

Administrarea de lichide este adesea necesară, la bolnavii hipovolemici sau cu hipotensiune şi oligurie. Dacă este necesară o expansiune volemică, prima alegere trebuie să fie transfuzia de sânge, pentru a realiza un hematocrit între 35-40%. Administrarea suplimentară de soluţii cristaloide (soluţii Ringer, soluţie de NaCl 9%) sau soluţii coloidale (soluţie de albumină, Dextran 40) este controversată: ambele tind să crească edemul interstiţial şi alveolar, dar prin mecanisme diferite.

Terapia de susţinere cardiocirculatorie este obligatorie la bolnavii cu hipotensiune sau sindrom de debit mic, mai ales când este prezentă şi oliguria. Folosirea dopaminei poate fi benefică, prin creşterea fluxului sanguin renal şi efectele sale vasoconstrictoare şi inotrop pozitive. Dacă performanţa hemodinamică este adecvată, edemul pulmonar şi volumul de lichide pulmonare extra-vasculare scad, ameliorându-se schimburile gazoase.

În cursul tratamentului SDRA pot apărea numeroase *complicaţii* (tabelul X), care necesită *tratament specializat.* O parte din aceste complicaţii pot fi, în bună parte, prevenite prin măsuri specifice.

TABELUL X

Complicaţiile SDRA

Pulmonare	
	Embolii pulmonare
	Barotraumă pulmonară
	Toxicitatea oxigenului
	Complicaţii legate de tipul de ventilaţie
	Fibroză pulmonară
Gastrointestinale	
	HDS
	Distensia gastrică
	Pneumoperitoneu
Renale	
	IRA
	Retenţie de lichide
Cardiace	
	Aritmii diverse
	Hipotensiune-şoc
	Sindrom de debit mic
Infecţii	
	Stare septică
	Pneumonii nosocomiale
Hematologice	
	Anemii
	CID
	Trombocitopenie
Altele	
	Insuficienţă hepatică
	Tulburări neurologice şi/sau psihice
	Malnutriţie

Embolismul pulmonar, frecvent în stările critice, poate fi parţial prevenit prin administrarea de „mini doze“ de heparină (5 000 U s.c. la 8 sau 12 ore) sau mai bine prin heparină fracţionată.

Intubaţia traheală şi ventilaţia mecanică pot produce barotraumă (aprox. 14% pneumotorax), în special în caz de folosire a PEEP/CPAP, colonizarea căilor respiratorii şi plămânului cu floră patogenă, hipotensiune arterială şi sindrom de debit cardiac mic. Uneori este necesară monitorizarea hemodinamică (invazivă), asociată cu monitorizarea ventilaţiei, pentru o terapie corectă.

Sângerările gastrointestinale şi în special HAS se întâlnesc până la 85% din pacienţii cu SDRA; scăderea secreţiei clorhidropeptice (prin inhibitori de H_2, de preferat parenteral) şi tratamentul antiacid, pentru a realiza un pH gastric > 3,5, constituie o profilaxie eficace.

Corectarea rapidă a principalelor tulburări fiziopatologice previne instalarea insuficienţelor multiple de organ (MSOF) care, odată apărute, agravează prognosticul SDRA, şi aşa grav.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

FANBURG B.L., SICILIAN L. – Respiratory disfunction in neuromuscular disease, *Clin. Chest. Med.*, 1994, 15, 607.

MURRAY J.F., NADEL J.A. (Eds) – Textbook of Respiratory Medicine, Saunders, 1994.

KOLLEF M.H. et al. – The acute respiratory distress syndrome, *N. Engl. J. Med.*, 1995, 332, 27.

BERNARD Gr. et al. – The American – European Consensus, Conference on ARDS: Definitions, Mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1994, 149, 818.

HONIG E.G. – Acute respiratory distress syndrome. În: Harrison's Principles of Internal Medicine, Fauci A.S. et al (Eds), Mc Graw-Hill, 1998.

KIRBY R.R. et al. – (Eds) Respiratory Failure, Year Book Medical Publishers, 1986.

KUTSUZAWA T. et al. – Muscle energy metabolism and nutritional status in patients with COPD, *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 1995, 152, 647.

FERGUSON G.T. et al. – Management of chronic obstructive pulmonary disease, *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, 1 017.

O'DONOHUE W.J.Jr. – Home oxygen therapy. *Med. Clin. North Am.*, 1996, 80, 611.

CAPITOLUL XXIII

SINDROMUL DE APNEE ÎN SOMN

Conf. Dr. **FL. MIHĂLŢAN**

Definiţie 599
Clasificare 600
Epidemiologie 600
Patogeneză 601
Factori etiologici şi de risc 604
Examenul clinic 606
Examenul paraclinic 607
Algoritmul investigaţional 609
Diagnostic 609
Complicaţii 611
Tratament 611
Depistarea afecţiunii şi supravegherea în ambulator 615
Bibliografie selectivă 615

Definiţie. *Sindromul de apnee în somn (SAS)* este definit prin existenţa a cel puţin 10 apnei (pauze respiratorii) per oră de somn sau prin încetarea fluxului aerian la nivelul nasului şi al gurii în timpul somnului. Sindromul cuprinde trei entităţi: SAS obstructiv, central şi mixt, în funcţie de tipul de apnee care apare cu cea mai mare frecvenţă pe parcursul nopţii.

Sindromul de apnee în somn de tip obstructiv (SASO) este o tulburare respiratorie care apare şi se caracterizează prin episoade instalate în timpul somnului, moment în care căile aeriene superioare se colabează parţial sau total în ciuda continuării activării musculaturii inspiratorii; colapsul acestor căi determină creşterea rezistenţei în căile aeriene superioare cu scăderea fluxului respirator.

De obicei SASO devine simptomatic şi clinic manifest când sunt prezente cel puţin 100 de apnei pe toată perioada de somn sau > de 10/per oră somn; gravitatea SASO este dictată de numărul de apnei (> 30 per oră). La omul sănătos pot apărea 30 de apnei per perioadă de somn sau 5/oră.

În *sindromul de apnee în somn de tip central (SASC)* fluxul respirator încetează deoarece este abolită activarea întregii musculaturi respiratorii.

Sindromul de apnee în somn *de tip mixt* este o combinaţie a celor două forme de SAS.

Delimitarea acestor sindroame se impune pentru a le deosebi de alte condiţii clinice şi de alte afecţiuni de care trebuie diferenţiate ca de ex.:

– *„sforăitul obstructiv"* – unde fluxul respirator scade mai puţin de 50%, existând o limitare de flux „liniştită";

– *sindromul de rezistenţă a căilor aeriene superioare* („upper airways resistance syndrome") tulburare fiziopatologică caracterizată printr-o creştere anormală a rezistenţei, cu oscilaţii de mare amplitudine la nivelul presiunii pleurale, care induc un efort muscular crescut pentru asigurarea ventilaţiei;

– *sindromul de apnee/hipopnee în timpul somnului (SAHS)* definit prin prezenţa de episoade repetate de obstrucţie completă sau incompletă a căilor aeriene superioare.

Micşorările fluxului respirator cu cel puţin 50% (cu sau fără desaturări de ≥ 4%) pe perioade mai mici de 10 secunde definesc o *hipopnee obstructivă. Apneea obstructivă* este caracterizată prin întreruperea de flux respirator (de minimum 10 secunde) cu persistenţa mişcărilor respiratorii toraco-abdominale. Aceasta se deosebeşte de *apneile de tip central* unde mişcările toraco-abdominale dispar în timpul apneii prin sistarea inervaţiei tuturor muşchilor implicaţi în respiraţie. În schimb, *apneile de tip mixt* debutează ca o apnee centrală şi se termină ca o apnee de tip obstructiv.

În acelaşi context trebuie definită *„microtrezirea" (arousal)* ca fiind reacţia de trezire recunoscută pe electroencefalograma (EEG) care succedă evenimentului respirator generator al creşterii de travaliu respirator, al hipoxemiei arteriale, activării simpatice şi creşterii tensiunii arteriale.

Sforăitul ciclic este caracterizat prin variaţii ale intensităţii şi ale ritmului şi se poate termina adesea cu o perioadă de apnee.

Unii autori au propus şi termenul de *„index de apnei"* (IA) ca fiind raportul între numărul de apnei şi timpul total de somn. Ulterior acest termen s-a extins odată cu definirea şi a „hipopneii" ajungându-se la noţiunea de *index de apnei şi hipopnei (IA/H).*

CLASIFICARE

Există clasificări care ţin cont de modificările patologice ale somnului şi altele care privesc afecţiunile prin prisma tulburărilor respiratorii instalate pe parcursul somnului. O astfel de clasificare elaborată de „American Sleep Disorders Association" (ASDA) şi care ia în considerare doar primul criteriu cuprinde 80 de tulburări înregistrabile în timpul somnului. Atât SASO cât şi SASC fac parte din disomnii, ele aparţinând tulburărilor intrinseci ale somnului.

În schimb, clasificarea ASDA ca şi cea formulată de European Sleep Research Society (ESRS) împarte tulburările respiratorii legate de somn în două grupe în funcţie de prezenţa sau absenţa obstrucţiei căilor aeriene superioare (vezi tabelul I).

EPIDEMIOLOGIE

Prevalenţa. În ultimele decade odată cu iniţierea medicilor în depistarea acestui sindrom şi cu înmulţirea laboratoarelor de polisomnografie, numărul

TABELUL 1

Clasificarea tulburărilor respiratorii în timpul somnului
(după ASDA şi ESRS)

Cu obstrucţia căilor aeriene superioare
- Sforăitul obstructiv (obstrucţia parţială a căilor aeriene superioare, în posibilă combinaţie cu hipoventilaţia, schimbări de amplitudine a respiraţiei, frecvenţa crescută a respiraţiei la nivelul hemidiafragmului)
- Apnea obstructivă

Fără obstrucţia căilor aeriene superioare
- Hipoventilaţia (alveolară primară sau secundară prin boli neuromusculare, cerebrale, pulmonare, muculoscheletice sau cardiovasculare)
- Apnea centrală
- Respiraţia asincronă

cazurilor depistate cu SAS au crescut. Prevalenţa în populaţia activă este de 5%. Această cifră este însă relativă fiind influenţată de criteriile de diagnostic, de lotul studiat, de metoda folosită etc. Pentru o limită a IA de 5/oră prevalenţa variază între 11-24% ea scăzând la 7,5% la valori de 10/oră. Studiile cele mai complete care folosesc chestionarul, polisomnografia (PSG), metode standardizate de examinare şi criterii foarte bine definite de diagnostic indică o prevalenţă a I A/H ≥ 5 de 9% la femei şi de 24% la bărbaţi, cu o frecvenţă mai mare a prevalenţei la sforăitori (8 din 11 sforăitori au SAS) faţă de nesforăitori şi cu o creştere marcată odată cu vârsta (maximum între 50-70 de ani). Există de asemenea o predominanţă la sexul masculin (90% din cazurile de SAS depistate până la 60 de ani) şi la obezi. Peste 70% din SAS au somnolenţă diurnă excesivă (SDE), iar frecvenţa SAS la hipertensivi este de 20-30%.

Mortalitatea este semnificativ mai mare la cei cu IA > 20, mai ales la grupa de pacienţi < 50 de ani; la persoanele cu SAS, comparativ cu cei care nu au acest sindrom, există o frecvenţă crescută de accidente rutiere (31% vs 6%). Excesul de mortalitate datorat SAS a fost estimat la 2,7.

PATOGENEZĂ

A. Impactul somnului asupra respiraţiei în condiţii fiziologice

Somnul individului nu este omogen, el fiind compartimentat în mai multe faze (cu ajutorul EEG) care permit corelări cu patologia asociată acestuia. Bandele de frecvenţă pe EEG sunt -delta (< 4 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), iar peste 13 Hz sunt ritmurile rapide (ex. -beta).

Fazele somnului cuprind: *starea de veghe activă*, cu ochii deschişi, cu o activitate EEG de frecvenţă mixtă şi cu voltaj slab, cu tonus muscular amplu şi mişcări ale ochilor şi pleoapelor; *starea de veghe calmă*, cu ochii închişi care corespunde undelor alfa pe EEG, unui tonus muscular prezent şi absenţei mişcărilor oculare; *somnul lent* cu *stadiul 1* (de adormire cu predominanţa undelor teta, tonus muscular prezent şi mişcări oculare lente care

dispar rapid) şi *stadiul II* cu complexele K, fusuri rapide-„spindles", cu tonus muscular prezent dar cu activitate oculară absentă şi *somnul profund* cu *stadiul III* (cu unde delta într-o proporţie de 30%) şi *stadiul IV* (cu unde delta în proporţie de 50%).

Somnul paradoxal (faza de REM) asociază trei elemente: pe EEG unde teta cu unde în „dinţi de rechin" şi cu episoade de unde alfa, o activitate oculară sub forma mişcărilor rapide izolate (pe orizontală) sau în bufee conjugate (vizibile pe electrooculograma-EOG) şi abolirea tonusului muscular, cu excepţia unor scurte descărcări musculare care afectează musculatura feţei şi a extremităţilor. Cu faza de REM se încheie un ciclu de somn care durează 90-120 de minute. Pe parcursul unei nopţi la individul normal, somnul lent reprezintă 75-80% (5% stadiul I, 50-60% stadiul II şi 15-20% stadiul III şi IV) iar 20-25% faza REM.

Durata somnului şi repartiţia stadiilor este influenţată de: vârstă, factori genetici, ora de culcare şi de alţi factori care induc somnul patologic. Pe parcursul somnului fiziologic există o implicare a axului hipotalomo-hipofizo-suprarenalian cu eliberarea de STH în prima parte a nopţii, cu creşteri ale cortizolemiei către ora 4 şi ale prolactinemiei în a doua jumătate a nopţii.

B. Patogeneza SASO

SASO este caracterizat prin episoade recurente de obstrucţie la nivelul căilor aeriene superioare apărute în timpul somnului, ducând la reduceri marcate de flux aerian (hipopnei) sau la absenţa acestuia (apnei) la nivelul nasului/gurii.

Consecinţele sunt pe multiple planuri: funcţie respiratorie, arhitectura somnului şi funcţiile celorlalte organe (cord, rinichi, glande endocrine etc.).

Funcţia respiratorie. Apariţia apneii obstructive în timpul somnului este o consecinţă a ruperii echilibrului fragil care există între: aranjamentul anatomic, presiunea intraluminală faringiană, activitatea musculară şi controlul central. În timpul somnului căile aeriene se colabează parţial sau total prin pierderea tonusului musculaturii faringiene, iar rezistenţa faringiană şi complianţa creşte; aria cea mai afectată este la nivelul regiunii palatului, la baza limbii şi în hipofaringe. Este esenţială relaţia între activarea musculaturii căilor aeriene superioare şi pompa toracică. Dacă activitatea inspiratorie a diafragmului şi a musculaturii intercostale, prin presiunea negativă creată, depăşeşte ca intensitate funcţia musculaturii căilor aeriene superioare (afectând echilibrul între aductorii şi abductorii faringelui), apare colapsul şi fluctuaţiile de flux destabilizează sistemul. La acestea se pot adăuga:

– creşterea tonusului genioglosului în timpul somnului, scăderea activităţii la nivelul muşchilor tensori palatini, pierderea activităţii musculaturii mandibulei, cu împingerea posterioară a limbii şi îngustarea orofaringelui;

– îngustarea de diferite alte cauze a căilor aeriene superioare;

– deficienţele în rândul reflexelor protective la nivelul cailor aeriene superioare materializate în incapacitatea sistemului nervos central de a păstra libertatea conductului faringian în timpul somnului; acesta din urmă în mod normal trebuie să aibă o „complianţă" adică să reacţioneze prin colabare sau

dilatare în funcţie de crearea unei presiuni negative sau pozitive intraluminale.

Faringele la SASO are o complianţă anormală, variabilă în funcţie de sex, vârstă, gradul de obezitate, folosirea unor agenţi farmacologici etc. Suprafaţa de secţiune a sa este dependentă de volumele pulmonare şi de decubit. Obstrucţia poate afecta cele trei segmente faringiene: vălul palatin (prin îngustarea concentrică antero-posterioară a pereţilor nazofaringelui), orofaringele (prin căderea posterioară a bazei limbii şi/sau îngustarea concentrică a pereţilor) şi hipofaringele (prin căderea epiglotei sau îngustare laterală).

Odată obstrucţia instalată se iniţiază o serie de evenimente care se repetă de sute de ori per noapte, supravieţuirea depinzând de restaurarea deschiderii căilor aeriene superioare şi de repătrunderea aerului în plămân adică de momentul microtrezirii consecutiv asfixiei. Aceasta atrage hiperventilaţia, cu reducerea controlului respirator datorită instalării hipocapniei, urmată de pierderea de tonus a musculaturii căilor aeriene superioare şi colapsul acesteia, închizând astfel cercul vicios şi permiţând repetarea apneilor. Obstrucţia este mai marcată in timpul fazei REM a somnului. Se asociază de obicei cu sforăitul zgomotos, rezultat al vibraţiilor structurilor faringiene şi hipoxemie.

Arhitectura somnului. Apneile se termină cu microtreziri care fragmentează somnul (diminuă faza de somn lent şi REM) şi aduc bolnavul în stadiul I sau II de somn. Microtrezirea este realizată probabil de stimulii chimici legaţi de asfixie şi de alţi stimuli mecanici. Corpusculul carotidian pare a juca un rol particular la pacienţii hipercapnici. Microtrezirea poate fi întârziată de factori care interferă cu activarea reticulară (faza de REM, alcoolul, sedativele, lipsa cronică de somn etc.). Gradul de desaturare al hemoglobinei arteriale care apare în timpul apneii depinde de: presiunea parţială a O_2 arterial în starea de veghe şi de volumele pulmonare la momentul debutului apneii.

Funcţia altor organe. Consecinţele asupra altor organe se exprimă ciclic pe parcursul fiecărei apnei dar şi la distanţă în timp şi sunt în mare parte legate de desaturările repetate ale sângelui arterial. În timpul apneii se modifică presiunile intratoracice (antrenând hipersecreţia de hormon peptidic natriuretic atrial), creşte postsarcina cardiacă, apare alternanţa bradicardie de origine vagală-tahicardie, vasoconstricţie şi hipertensiune la nivelul arterei pulmonare, stimularea simpatică care explică hipertensiunea sistemică, reducerea importantă a aportului de O_2 la nivelul miocardului (cu posibile tulburări de ritm şi ischemie miocardică) ca şi modificări ischemice la nivel cerebral.

Diferenţa între un sforăitor şi un SASO este dictată nu atât de factorii anatomici şi de îngustarea căilor aeriene superioare cât de influenţele neurofiziologice (existenţa unei activităţi fazice crescute a genioglosului în timpul stării de veghe şi de somn). SASO progresează cu timpul şi se agravează treptat pe parcursul nopţii, reflexul de microtrezire fiind inhibat de lipsa de somn şi de unele sedative, alcool etc. Câştigul ponderal agravează SASO,

iar prevalenţa scăzută a sindromului la premenopauză sugerează şi determinări hormonale.

C. Patogeneza SASC

La originea sindromului se găsesc 3 mecanisme care permit întreruperea controlului respirator (abolirea tranzitorie a eferenţelor centrale) asupra muşchilor ventilatori:

- deficienţe în controlul sistemului respirator sau ale aparatului neuromuscular respirator (sindromul de hipoventilaţie alveolară centrală primară sau secundară, boli neuromusculare ca miopatiile etc.);
- fluctuaţii sau disfuncţii ale statusului centrului de control respirator (boli cardiovasculare, boli ale sistemului nervos central, hipoxie de înaltă altitudine, afectări ale sistemului nervos central etc.);
- inhibiţii reflexe ale centrului respirator (aspiraţia, colapsul căilor aeriene superioare etc.).

FACTORI ETIOLOGICI ŞI DE RISC

O serie de afecţiuni medicale se asociază mai frecvent cu o creştere a prevalenţei SASO ca de ex.: acromegalia, hipotiroidismul, obezitatea, insuficienţa cardiacă, accidentul vascular cerebral, bolile neuromusculare şi insuficienţa renală. La acestea se adaugă sindroamele craniofaciale şi bolile congenitale asociate cu tulburări ale respiraţiei în timpul somnului ca de ex.: sindromul Apert, Treacher-Collins, Pierre Robin, Down, Prader-Willi, Arnold Chiari, palatoschizis, acondroplastia, mucopolizaharidoza, paralizia cerebrală şi bolile neuromusculare.

SASO la copii apare cel mai des pe fondul unor hipertrofii adenotonsilare, al unor sindroame cranio-faciale şi al unor boli congenitale (sindromul Down); criteriile de diagnostic sunt diferite (predomină hipopneile obstructive).

SASO la vârstnici se manifestă, comparativ cu tinerii, cu o reducere a efortului respirator ca răspuns la apnee.

SASC include *hipoventilaţia alveolară primară* (boală caracterizată prin hipercapnie cronică şi hipoxemie, în absenţa unei afectări evidente neuromusculare sau mecanice) şi *forme secundare;* acestea sunt secundare unor afectări ale chemoreceptorilor periferici şi centrali (disfuncţii ale corpusculului carotidian, traumatismelor), neuronilor respiratori din trunchiul cerebral (poliomielită, encefalită etc.), nervilor periferici şi măduvei spinării (poliomielită, neuropatii), muşchilor respiratori (miastenia gravis, distrofii musculare, miopatie cronică), peretelui toracic (cifoscolioză, fibrotorax, spondilită anchilopoietică, obezitate-hipoventilaţie) şi căilor respiratorii şi plămânilor (boli obstructive, stenoze traheale etc.).

Factorii de risc se regăsesc la ambele sindroame şi cuprind:

a. Factori care reduc calibrul căilor aeriene superioare. O minoritate de pacienţi prezintă *o îngustare de căi aeriene superioare* (micrognaţie, retrognaţie, hipertrofii amigdaliene, macroglosii, acromegalie, dismorfii sau

disostoze craniofaciale, infiltrări sau edeme ale muşchilor şi părţilor moi ale acestor căi în mixedem, laxitatea lor în sindromul Marfan, poziţii vicioase ale capului şi gâtului etc.) demonstrabilă în stare de veghe de tomografia computerizată (CT), rezonanţă magnetică (RM) sau mai rar de videoendoscopie, cefalometrie etc.

Factorii mecanici supraadăugaţi sunt uşor de recunoscut la debutul apneii obstructive, cu ajutorul nazofaringoscopiei, când colapsul musculaturii faringiene începe inspirator şi este aşa de marcat încât permite atingerea între ei a pereţilor faringieni.

Influenţa *sexului* este demonstrată de rezistenţa subglotică a faringelui, semnificativ mai mare la bărbaţi faţă de femei (adipozitate de tip central mai frecventă la bărbaţi, efect protectiv al hormonilor sexuali la femei şi efectele hormonilor sexuali masculini).

Obezitatea poate fi adesea asociată cu SASO (70% din pacienţii cu SASO) prin: îngustarea de căi aeriene superioare ca urmare a depunerii ţesutului adipos la nivelul pereţilor faringieni laterali şi volume pulmonare mai mici (în particular capacitatea reziduală funcţională).

Postura prin poziţia supin pe care mulţi o iau în timpul somnului are două dezavantaje: reduce diametrul căilor aeriene superioare (prin efect asupra uvuiei, palatului şi limbii) şi creşte rezistenţa la nivelul acestora.

b. Factori care compromit căile aeriene superioare

Medicamente ca diazepamul, cloralhidratul şi diferite anestezice au un efect inhibitor asupra *Formaţio reticularis* cu diminuarea activităţii musculaturii dilatatorii a faringelui şi agravarea predispoziţiei la colaps a căilor aeriene superioare.

Alcoolul ingerat creşte frecvenţa şi durata apneilor prin efectul combinat de reducere al tonusului musculaturii faringiene şi deprimarea răspunsului prin „arousal" iar la SASO reduce răspunsul genioglosului la hipoxie şi hipercapnie.

Fumatul favorizează o frecvenţă semnificativ mai mare a apneilor obstructive la fumători (risc relativ de 3,05-6,7 în funcţie de numărul de ţigări).

Obstrucţia nazală prin prezenţa unor rinite alergice acute sezoniere sau la cei cu deviaţii de sept poate creşte numărul de apnei şi hipopnei.

Prezenţa *simptomelor respiratorii* face ca să existe o asociere mai frecventă a sforăitului la astmatici şi a SASO la cei cu hiperreactivitate bronşică.

Anomalii funcţionale ale căilor aeriene superioare constând în aranjamente mecanice ale mandibulei şi ale osului hioid, deficienţe ale răspunsului muşchilor de la acest nivel (genioglos, geniohioid, sternohiod şi tensorii palatini) sau necoordonări între aceştia din urmă şi activitatea diafragmului pot predispune la colaps.

c. Reflexele căilor aeriene superioare, mediate de receptorii din căile aeriene superioare sunt legate de receptorii de presiune şi pot determina dezechilibre între presiunea intrafaringiană şi contracţia musculaturii dilatatorii faringiene.

d. Factori centrali

Controlul chimic este deficitar în SASO fără a se şti dacă este un defect primar sau secundar.

Periodicitatea controlului de la nivelul centrului respirator este afectată şi aceasta dezorganizează şi induce o variabilitate a timpului de contracţie şi a amplitudinii musculaturii inspiratorii (a căilor aeriene superioare şi a peretelui toracic) în partea hipopneică a ciclului respirator periodic, favorizând obstrucţia la nivelul faringelui.

e. Microtrezirea care era privită ca un mecanism protectiv în SASO devine prin interferenţa cu alţi factori (medicamente, alcool) un element destructiv al arhitecturii somnului şi predispune la apariţia altor apnei prin hiperventilaţie.

EXAMENUL CLINIC

Anamneza riguroasă şi ţintită este esenţială pentru suspectarea acestei patologii, ea fiind bine să se efectueze în prezenţa partenerului de pat. Evaluarea se face pe baza unor chestionare (ex. Epworth Sleepiners Scale; „Basic Nordic Sleep Questionnaire") cu valori predictive pentru studiile epidemiologice mediocre (sensibilitate 63% şi specificitate 80%).

Constelaţia simptomelor comune din multe puncte de vedere pentru ambele sindroame cuprinde:

a. *Simptome apărute în timpul somnului.* Frecvenţa prezenţei acestora este foarte diferită:

– Sforăitul (94-99% din cazuri) deranjant pentru parteneri (agravat de alcool), întrerupt de apnei, poate să lipsească în sindromul de rezistenţă a căilor aeriene superioare şi după uvulofaringosplastie (UVPP);

– Apneea este însoţită de mişcări ale toracelui, ale extremităţilor;

– Somnul neodihnitor (92-97%) agitat este deconspirat de patul răvăşit dimineaţa;

– Transpiraţiile nocturne (foarte importante);

– Întreruperea somnului poate fi realizată în formele severe de pseudoatacul de panică consecutiv senzaţiei de sufocare şi poate determina insomnie în timpul nopţii iar la copii „teroarea nopţii" şi somnambulism;

– Mişcări anormale ale ochilor;

– Reflux gastroesofagian;

– Enurezis, nicturie (3-30%), care la rândul lor fragmentează somnul.

b. *Simptome observate în starea de veghe* semnalează adesea evoluţia îndelungată şi gravitatea SASO; ele sunt:

– Oboseala diurnă (72-86%), senzaţia de lipsă de odihnă pe parcursul nopţii;

– Somnolenţa diurnă poate fi vizibilă şi este un handicap important în cazul unor situaţii non-stimulante (privitul la televizor, cititul, munca la computer, asistarea la spectacol, serviciul religios) dar în acelaşi timp poate fi

responsabilă de accidente profesionale sau rutiere cu angajarea responsabilităţii medicale;

– Tulburări de atenţie, de memorie, de funcţie cognitivă (49-83%) consecinţe ale somnolenţei;

– Modificări de personalitate (iritabilitate, pusee de anxietate, depresii) (28-51%);

– Diminuarea libidoului, impotenţă (31-47%);

– Cefalee matinală (24-39%) datorată perioadelor lungi de hipoxemie şi uneori de hipercapnie nocturnă;

– Ameţeli matinale (2-9%);

– La femei dismenorei sau chiar amenoree.

Evoluţia naturală a bolii de la formele uşoare la cele grave este dificil de semnalat, dar se pare că sforăitul simplu rămâne un factor de risc.

La *examenul clinic* se vor căuta factorii predispozanţi: corpi străini intranazali, deviaţii de sept, atrezii de cornete nazale, rinite alergice, macroglosii, hipertrofii tonsilare, micrognaţii, faringe îngustat, tumori faringiene, adipozitate, acromegalie, sindrom Marfan şi hipotireoze. Se impune un control al cavităţii bucale, al faringelui, al structurilor orale, al permeabilităţii nazale, efectuarea unor manevre dinamice (vorbit, deglutiţie, respiraţie), calcularea indicelui corporal şi o colaborare perfectă în faza diagnostică între pneumolog, orelist, endocrinolog, neurolog, cardiolog şi nutriţionist.

În cazul *SASC* multe din simptome şi complicaţii sunt comune, ele fiind consecinţele hipoxemiei, hipercapniei şi legate strâns de prezenţa permanentă sau tranzitorie a acestor tulburări. Obezitatea şi hipertensiunea sunt mai puţin prezente.

EXAMENUL PARACLINIC

Se poate efectua în spital dar şi în ambulator; acesta din urmă este recomandat în ultimul timp datorită discrepanţei între frecvenţa crescută a SAS şi accesibilitatea redusă la investigaţii şi a numărului mic de laboratoare cu posibilităţi de PSG. Examinarea ambulatorie realizează beneficii multiple în materie de preţ de cost redus şi acceptanţa pacientului. Examenele de laborator cuprind o paletă largă de investigaţii.

A. **Examene specifice**

I. ***Examenele în laboratoarele de studiu al somnului***

Polisomnografia (PSG) rămâne metoda diagnostică „de aur" din păcate însă în continuare foarte costisitoare. Ea se realizează prin înregistrarea, cu sisteme computerizate capabile de a simplifica şi interpreta datele stocate în timpul nopţii (somnului) a activităţii electrice a creerului, muşchilor oculari şi ai mentonului (EEG, EOG, EMG), a debitelor nazo-bucale (pneumotahograf, capnograf), a saturaţiei arteriale (SaO_2) (pulsoximetru), a mişcărilor toraco-abdominale (centurii toracale, abdominale), a frecvenţei cardiace, a presiunii intratoracice (sonda esofagiană – pentru diagnosticul UARS), a frec-

venţei şi intensităţii sunetelor traheale (microfon în furculiţa sternală), a poziţiei corpului, a presiunii în artera pulmonară (cateter cardiac) şi a somnului pacientului. PSG demonstrează existenţa unui paralelism între modificările în faza de veghe sau de somn şi modificările ventilatorii. Apneile sunt cu o durată de 30-40 de secunde în faza de somn lent şi superioare la 60 secunde în faza de REM (cele mai lungi ating 3 minute); gravitatea hipoxemiei depinde de lungimea apneii. Se poate calcula automat de aparat (şi verificat manual) I A/H şi indexul de desaturări (ID) şi raportat la stadiile somnului. Metoda nu are limite ea fiind indicată la toate cazurile de suspiciune de SAS şi pentru diferenţierea acestuia de alte condiţii patologice.

Există şi *aparate de poligrafie (somnografie)* care au o mare parte din facilităţile enunţate, mai puţin posibilitatea de a efectua EEG. Acest element limitează utilizarea lor doar pentru formele severe care nu trebuie verificate cu PSG.

Se mai pot folosi *teste subiective* ca: scara vizuală analogică, cea de somnolenţă Standford, agenda vigilenţei şi teste obiective ca testul de performanţă psihomotoiie, testul iterativ de latenţă al adormirii ca şi cel de menţinere a stării de veghe.

Pentru **SASC** diagnosticul cu ajutorul PSG este de asemenea important. Este necesară însă şi măsurarea presiunii parţiale a CO_2 transcutan pentru a identifica pacienţii cu hipercapnie agravată pe parcursul nopţii care rezultă din deficienţele de control respirator sau de funcţie neuromusculară.

II. ***Examenele ambulatorii*** reprezintă de obicei după examenul clinic faza următoare diagnostică şi de monitorizare. Ele nu diferenţiază SAS-ul sever de cel uşor, nu dau decât minime informaţii despre stadiile somnului şi nu permit diagnosticul diferenţial cu „upper airway resistance syndrome" (UARS) (vezi Tabelul II).

Există diferite combinaţii ale acestor metode înglobate în aparate portabile având posibilităţi de stocaj de informaţie şi de analiza automată, dar şi

TABELUL II

Examene care pot fi efectuate ambulator

Tipul investigaţiei	*Principiu*	*Indicaţie, Limite*
Analiza debite respiratorii	termistanţe, termocupluri	depistare-analiză calitativă
Analiza efort respirator	benzi toracice, abdominale	depistare-diferenţiere apnei
Pulsoximetrie transcutană	oximetrie deget, lob ureche frecvenţa cardiacă	depistare, monitorizare terapie depistare
Analiza sunete traheale	microfon baza gât	depistare
Poziţia corpului	senzori de poziţie	depistare-diferenţiere de boala picioarelor neastâmpărate
Actigrafia	senzori de mişcare captor piezoelectric	depistare-fragmentare somn mişcări periodice extremităţi
Analiza somnului	o derivaţie EEG, EOG, EMG	depistare

un volum redus şi autonomie de alimentare. Polisomnografia în ambulator a apărut mai recent, rata de eşec a acestui sistem fiind de 9-29% faţă de PSG în laborator, dar avantajul net îl poate reprezenta suprimarea efectului „primei nopţi în laborator".

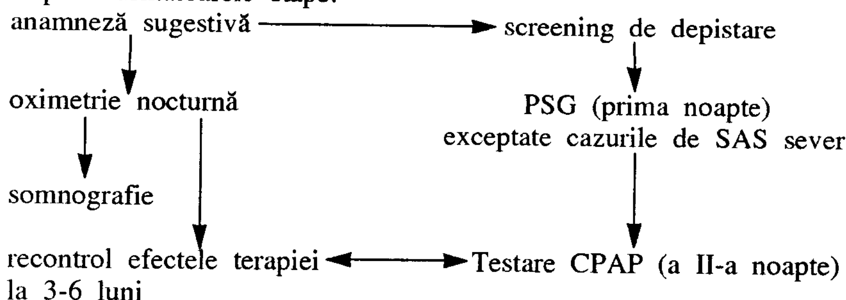
B. **Alte examene.** Reprezintă un bilanţ obligator şi individualizat care precedă investigaţia somnografică (Tabelul III).

TABELUL III

Alte examene care permit bilanţul complet al SAS

Investigaţia	*Funcţia investigată*	*Aportul acesteia*
R-grafie pulmonară	funcţia cardiopulmonară	depistare boli asociate
EKG (şi la efort)	funcţia cardiopulmonară	depistare episoade apnee
TA	funcţia cardiopulmonară	depistare apnei
Ex. spirografic, curba Flux -volum, pletismografie	funcţia respiratorie	depistare suferinţe funcţionale
Factor de transfer	funcţia respiratorie	sindrom restrictiv
Gazometrie repaus	funcţia respiratorie	asociere insuficienţă respiratorie
Holter, ecografie cardiacă Cateterism cardiac drept	funcţia cardiacă	hipertensiunea în mica şi marea circulaţie, tulburări de ritm, ischemie
Testare chemoreceptori	insuficienţa respiratorie	sindrom obezitate-hipoventilaţie
Cefalometrie laterală	îngustări faringe-adipozitate	preoperator UVPP
Endoscopie nazofaringiană	cavităţi nazale, sinusuri	preoperator UVPP
Rinomanometrie acustică	obstrucţii nazale	verificare succes terapie
CT sau rezonanţă magnetică	părţi moi, schelet osos	programare variante terapeutice

ALGORITMUL INVESTIGAŢIONAL



DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. Pacientul tipic cu SASO este de vârstă medie sau vârstnic, uşor sau moderat hiperponderal şi are gâtul scurt şi cu circum-

ferinţa mare; în plus relatează un istoric de sforăitor şi acuză o somnolenţă diurnă. Bateria de teste efectuate pentru depistarea în ambulator a SAS, trebuie să fie precedată de un chestionar standard şi urmate, dacă există cea mai mică suspiciune, de o PSG.

Pacientul cu **SASC** prezintă foarte des o afecţiune neurologică sau musculară şi este mai rar supraponderal.

Diagnosticul diferenţial. Fiind vorba de o hipersomnie (înclinaţie anormală spre somn sau stări de somnolenţă în timpul zilei care nu sunt explicate prin somn insuficient sau o stare prelungită de trecere la starea de veghe care apare zilnic, mai mult de o săptămână, cu afectarea activităţilor zilnice) trebuie să diferenţiem SAS în principal de restul hipersomniilor, de alte tulburări respiratorii apărute în timpul somnului ca şi de o serie de entităţi care presupun un diagnostic de mare fineţe (Tabelul IV):

TABELUL IV

Afecţiuni analizabile în cadrul diagnosticului diferenţial

Tipul de boală	*Caracteristici*	*Modalităţi de diferenţiere*
Narcolepsia	atacuri imperative de somn, catalepsie, halucinaţii hipnagoge	testul de latenţă a adormirii, REM precoce
Hipersomnii idiopatice	atacuri de somn în situaţii monotone amnezie la trezire	beţia somnului matinal
Hipersomnii periodice	manifestări psihotice	legate de tulburări sexuale, alimentare
Hipersomnii simptomatice	boli febrile, postinfecţios, encefalite cronice sau recidivante	
Boala „picioarelor neastâmpărate"	mişcări de scurtă durată ale muşchilor gambelor apărute la 20-60 de secunde distanţă precedând microtrezirea constând în flexia dorsala a piciorului, a genunchiului şi a coapsei	
Hipersomniile psihiatrice	cele induse de substanţe psihotrope alcoolismul cronic, boli depresive nevroze anxioase, depresive	screening urinar pentru droguri
SASC	miopatiile, accidentele vasculare cerebrale, scleroza amiotrofică laterală etc.	apnei de tip central
Alte tulburări respiratorii în timpul somnului	BPOC, astmul bronşic, mucoviscidoză etc.	oximetrie, explorări funcţionale
„Overlap syndrom"	BPOC şi SASO	PSG, spirogramă
Sindromul obezitate hipoventilaţie	„adipositas permagna", hipoventilaţie cu hipercapnie diurnă	scăderea sensibilităţii chemoreceptorilor pentru CO_2
Sindromul Pickwick	obezitate, hipersomnolenţă diurnă, hipoventilaţie alveolară, insuficienţă cardiacă dreaptă, respiraţie periodică	PSG
UARS	tânăr sforăitor, cu fragmentări ale somnului date de apnei şi somnolenţă diurnă, cu creştere bruscă a reflexelor de microtrezire şi limitări de flux respirator.	PSG, ex.ORL

COMPLICAŢII

Complicaţiile respiratorii sunt consecutive instalării insuficienţei respiratorii generate de apariţia hipercapniei diurne, de tulburările schimburilor gazoase determinate de obezitate, de hiposensibilitatea la stimulii hipoxici şi hipercapnici şi de severitatea I A/H; 10-20% din pacienţii cu SASO au hipoxemie diurnă şi hipercapnie, iar valoarea desaturării este legată de volumele pulmonare. Asocierea BPOC (sindromul Overlap) presupune prezenţa obstrucţiei bronşice în principal la indivizii apneici, el fiind un factor generator de insuficienţă respiratorie diurnă.

Complicaţiile cardiovasculare. Desaturările nocturne sunt responsabile de hipertensiunea arterială pulmonară produsă prin mecanism vasoconstrictiv. Cordul pulmonar cronic apare ca o altă posibilă complicaţie (pacienţii având de obicei valori ale PaO_2 mai scăzute în starea de veghe); hipoxemia diurnă este generată de scăderea chemosensibilităţii de hipoxemie (reflexul Euler-Liljestrand) şi de diminuarea ventilaţiei alveolare.

Hipoxemia şi hipercapnia pot favoriza sau determina aritmii în timpul somnului, la SASO sever, de tipul blocurilor atrioventriculare, aritmiilor ventriculare complexe etc.; severitatea hipoxemiei determină, în general, gravitatea tulburărilor de ritm nocturne. Coexistenţa leziunilor coronariene poate antrena apariţia de crize nocturne de angor sau de infarct miocardic.

Hipertensiunea sistemică este adesea asociată cu creşterea activităţii simpatice secundară obstrucţiei recidivante a căilor aeriene superioare. În practica medicală este recunoscut faptul că în cazul unei hipertensiuni maligne rezistente la tratament trebuie căutată şi prezenţa unui SASO.

Există o asociere semnificativă SASO-sforăit-accidente vasculare cerebrale.

Tulburări endocrine, metabolice şi renale. Alte câteva din modificările întâlnite la apneici sunt: stimularea simpatică cu nivele crescute ale adrenalinei şi noradrenalinei, prevalenţa crescută a diabetului, a sindromului de insulino-rezistenţă, a dislipidemiilor, toleranţa mai proastă la glucoză, răspunsul anormal la cortizol sau la hormonul de creştere ca şi tulburările metabolismului proteic şi ale nivelului sanguin de 2,3-difosfoglicerat.

Tulburările de libido, disfuncţiile de dinamică sexuală (prezente la 44% din pacienţi) şi impotenţa pot fi consecinţe ale disfuncţiilor secundare ale axului hipotalamo-hipofizar.

Tulburările neuropsihice generate în principal de fragmentarea somnului cu alterarea vigilenţei, a funcţiei cognitive, antrenează probleme grave pentru individ şi societate atunci când conducerea unui automobil sau utilizarea unor utilaje complexe la locul de muncă necesită o perfectă coordonare.

TRATAMENT

Alegerea variantei terapeutice se face în funcţie de gradul de severitate al bolii, ţinând cont nu doar de I A/H dar şi de tabloul clinic.

1. *Terapia cauzală* se poate adresa îngustărilor de la nivelul căilor aeriene; ea cuprinde operaţii de corectare a deformărilor nazale, înlăturarea corpilor străini, corectarea deviaţiilor de sept, polipectomii, amigdalectomii, incizarea abceselor cronice, înlăturarea tumorilor faringiene sau alte intervenţii în sfera buco-maxilo-facială. La acestea se pot adăuga intervenţiile curative sau altele facilitante pentru instituirea CPAP (introducerea de aer în presiune pozitivă continuă) la nivele presionale mai mici.

Depistarea şi tratarea unor afecţiuni endocrine (în special hipertiroidismul cu tiroxina şi acromegalia prin hipofizectomie sau iradiere hipofizară) sunt de asemenea necesare.

2. *Terapia simptomatică* impune *măsuri medicale* cu caracter general ca:

– *reducerea excesului ponderal* realizabilă la 3-20% din pacienţi prin dietă (restricţie de calorii, terapie de întreţinere sau alte metode asociate) sau intervenţii chirurgicale (excizii de intestin subţire, rezecţii de stomac cu pasaj în Y, operaţii de „by-pass")

– evitarea alcoolului şi a altor noxe;

– igiena somnului;

– corectare poziţională.

Terapia medicamentoasă are posibilităţi multiple, dar cu rezultate mediocre (Tabelul V).

TABELUL V

Posibilităţi de terapie medicamentoase

Medicament	*Efecte*	*Indicaţii*
Oxigenoterapie nocturnă 2-3 l per min. Hipoxemie ± hipercapnie	↓ aritmii, instabilitate respiratorie ↓ timp de apnee, grad desaturare	S. Overlap
Protriptilina 5-30 mg	↓ somnolenţa diurnă, REM non REM	SASO
Acetazolamida 250 mg per zi	↑ ventilaţia alveolară, contracţia musculaturii inspiratorii ↓ episoade apnei centrale	SASC
Progesteronul 20-40 mg/zi	↓ ventilaţia -minut, sensibilitate la hipoxie, hipercapnie ↓ număr apnei	Obezitate-hipoventilaţie
Almitrina 200 mg/zi	↓ durata apnei, hipopnei microtrezire precoce	SASO ± insuf. resp.
Teofilinele 10-20 μg/ml	↓ apnei centrale, mixte	Overlap sindrom
Nicotina Stricnina	↓ apnei mixte, obstructive ↑ activitate muşchi orofaringieni	toxic-limitare folosire
Inhibitori endorfine Naloxon, naltreson	mecanisme necunoscute	
Aminoacizi esenţiali L-Triptofanul	mecanisme necunoscute	
Sprayul nazal decongestionant	↓ apnei obstructive	SAS + rinite acute cronice

Alte metode au extensie limitată. *Electrostimularea* este o metodă experimentală, care presupune stimularea externă a muşchiului genioglos şi cea uni- sau bilaterală a ramurilor periferice ale nervului hipoglos. *Protezele orale* adaptate la morfologia pacientului reuşesc prin transpoziţia mecanică ventrală a mandibulei şi a bazei limbii să păstreze deschis faringele şi să diminue tendinţa sa de colaps (ex. Esmarch, Lyon, Herner etc.); efecte secundare posibile sunt hipersalivaţia şi intoleranţe (complianţa 50%), afectări ale articulaţiei temporo-mandibulare, mobilitatea dinţilor şi deficienţe ocluzionale. Sunt indicate în sforăitul simplu sau formele uşoare şi moderate de SASO ca şi la cei care nu tolerează sau refuză CPAP.

3. *Terapia cu viză patogenică* cuprinde asistenţa mecanică şi intervenţiile chirurgicale.

Asistenţa mecanică. Un mare câştig terapeutic l-a constituit sistemul CPAP, o atelă pneumatică permanentă a orofaringelui care se opune colapsului inspirator (crescând capacitatea reziduală funcţională la sfârşitul expirului şi activând stimularea reflexă a musculaturii) prin realizarea unor nivele de presiune între 5-15 cm H_2O aplicate prin intermediul unei măşti.

Nivelul de presiune eficace se determină în cursul unei nopţi, obiectivele fiind dispariţia apneilor, hipopneilor şi sforăitului; ultimul dispare la o presiune superioară celei care elimină primele două manifestări. O presiune optimală înlătură variaţiile ciclice ale frecvenţei cardiace şi a desaturărilor periodice. Se asigură acest nivel fie manual, fie automat cu ajutorul sistemului AutoSet; acest sistem se adaptează limitărilor de flux mărind presiunea automat. De acest sistem beneficiază mai ales pacienţii care necesită presiuni medii crescute şi au mari oscilaţii ale acestora.

Complianţa pacienţilor pe termen lung este de 50-80% şi este corelată cu severitatea bolii (3-5% nu tolerează sistemul în prima noapte), iar efectele sunt remarcabile asupra vigilenţei diurne şi a calităţii somnului nocturn (beneficiile se văd după săptămâni şi luni); vindecarea apare rar şi doar după slăbirea pacientului.

Indicaţiile sistemului rămân: pacienţii cu cel puţin 15-20 de evenimente respiratorii/oră somn sau cei care în ciuda unui număr mai mic de evenimente au o simptomatologie respiratorie dar şi UARS.

Nu există contraindicaţii absolute iar contraindicaţiile relative sunt: incapacitatea individului şi familiei de a manipula aparatul, epiglota instabilă şi insuficienţa severă a cordului stâng. Sistemul CPAP nu are efecte secundare ireversibile ca UVPP sau traheotomia. Câteva din eşecurile CPAP se pot datora lipsei motivaţiei, necunoaşterii suficiente a aparatului, defecţiunilor tehnice, defectelor anatomice necorectate, introducerii după UVPP, respiraţiei pe gură, combinaţiilor SASO- hipoventilaţie alveolară/SAS central, Overlap sindrom şi nivelelor excesiv de mari ale CPAP.

Complicaţiile majore sunt: pneumoencefalia, agravări ale schimburilor gazoase (a hipoxemiei în prima noapte), epistaxisul, efectul „rebond" al fazei REM, iar complicaţiile minore: obstrucţia nazală cu rinoree (ameliorate cu corticoizi şi atropinice inhalate, umidificare), intoleranţa psihologică şi cele

generate de mască. CPAP poate fi complementar cu chirurgia oro-faringiană (control PSG la 3 luni) şi cu cea nazală (înlăturarea unor obstrucţii mecanice la acest nivel).

O alternativă poate fi sistemul BiPAP (Bi-level positive airway pressure) care asigură un IPAP (presiune în inspir) şi un EPAP (presiune în expir). Acest aparat reduce efectele adverse şi ameliorează complianţa la distanţă dar este mult mai scump decât sistemul CPAP.

4. *Tratament chirurgical.*

Traheotomia a fost prima şi singura terapie eficace în urmă cu 25 de ani, ea acţionând prin şuntarea obstrucţiei faringiene; în ultimii ani are o indicaţie doar în cazuri extreme.

Intervenţii corecţionale ale unor modificări patologice. La copii cea mai frecventă cauză poate fi hipertrofia amigdaliană, amigdalectomia fiind adesea salvatoare; la adulţi această intervenţie este la fel de puţin eficace ca şi operaţie corectivă pentru ameliorarea funcţiei nazale dar orice sancţiune chirurgicală trebuie luată în discuţie dacă facilitează ulterior instituirea unui tratament conservator.

UVPP convenţională (propusă în 1981 de Fujitsa) urmăreşte stabilizarea segmentului velo-faringian fiind o metodă recomandabilă pentru sforăitorii fără apnei şi cei cu SASO uşor. Indicaţia neselectivă duce la rezultate nesatisfăcătoare la 50% din cazuri (absenţa reducerii I A/H < 10 şi nereducerea sforăitului).

Principiul constă în exereza ţesutului velo-faringian aflat în exces şi eliberarea căilor aeriene superioare. Principala dificultate rămâne determinarea limitei superioare de exereză care să continue să păstreze o funcţie bună a sfincterului velo-faringian; se secţionează muşchiul faringostafilin şi se rezecă peretele lateral faringian.

Dintre sechele se remarcă: insuficienţele velo-faringiene, rinolalia, refluxul nazal în timpul deglutiţiei cu lichide, sinechiile velo-faringiene, sângerările, dehiscenţa plăgii, infecţiile, durerile şi stenozele parţiale faringiene.

Rata succeselor fluctează între 30-70% şi ele sunt obţinute când se îndeplinesc două criterii: indexul de apnei postoperatorii scade < 50% (definind eticheta de remisie parţială) şi abolirea sforăitului. Rezultatele inconstante ale acestei intervenţii se datorează faptului că se adresează doar obstrucţiei localizate la nivelul etajului orofaringian superior ea devenind ineficace dacă obstacolul este la baza limbii sau velar. Criterii de eşec pot fi greutatea (> 130% din valoarea teoretică), IA>50 şi depistarea la analiza cefalometrică a hipomaxilei sau retrognatismului.

UVPP cu laser faţă de cea convenţională este folosită pentru excizia unei părţi din uvulă şi ţesuturilor palatului moale fără rezecţia amigdalelor sau a ţesuturilor laterale faringiene; se reduce sforăitul dar eficacitatea acestui tratament nu a fost demonstrată în mod convingător.

Chirurgia basilinguală constând în rezecţii ale bazei limbii, glosectomii, ajunge la 60% succese dacă indicaţia este corectă (obstacole orofaringiene basilinguale).

Intervenţiile de mărire ale orofaringelui prin modificări ale bazei osoase cuprind tehnici de hioidopexie sau de hioidoplastie, de osteotomie mandibulară asociate unei hioidopexii sau UVPP ca şi alte metode complexe, toate vizând o avansare a diferitelor elemente osoase, la care se ataşează baza limbii.

Tratamentul SASC

Se axează în principal pe aceleaşi metode de tratament cu excepţia folosirii mai frecvente a ventilaţiei mecanice la cei cu hipoventilaţie severă nocturnă. Atunci când stimularea frenică nu este posibilă sau este inadecvată (ca în bolile neuromusculare) se poate încerca fie ventilaţia în presiune pozitivă pe mască nazală sau traheostomie sau în presiune negativă. Pentru pacienţii cu SASC şi fără hipercapnie dar cu hipoxemie s-a dovedit eficientă oxigenoterapia şi sistemul CPAP, mai ales când se asociază şi insuficienţa cardiacă congestivă.

DEPISTAREA AFECŢIUNII ŞI SUPRAVEGHEREA ÎN AMBULATOR

Depistarea bolii incumbă responsabilităţi crescute din partea medicului şi a echipei sale care cuprinde de obicei un kineziterapeut şi o asistentă medicală. Scopul trebuie să fie ameliorarea sau chiar eliminarea tulburărilor respiratorii, vasculare şi a consecinţelor organice ale SASO şi scăderea mortalităţii prin această afecţiune.

Ritmicitatea controalelor trebuie instituită în funcţie de modalităţile terapeutice aplicate. În cazul utilizării CPAP se iniţiază o a doua noapte de înregistrare (oximetrie, PSG) sub o anumită presiune continuă pozitivă urmărindu-se beneficiile privind I A/H, ID, valorile desaturărilor, calitatea somnului, sforăitul, reflecţiile realizate la nivelul altor organe. Ulterior se recomandă recontroale cu înregistrări nocturne la 3-6 luni în primul an apoi anual. Pentru indivizii cu UVPP este obligatorie o înregistrare nocturnă post-intervenţie pentru a aprecia beneficiile (nu mai repede de 3 luni).

Identificarea precoce a acestor afecţiuni şi alegerea tratamentului adecvat poate permite reinserţia socială şi profesională a pacientului.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

DEJEAN Y., CHOUARD C.H. et al. – La bronchopathie chronique; ronflement et syndrome d'apnées du sommeil-Ed. Arnette, Paris 1993, 14-15.

DERENNE J.PH., GAULTIER C., RACINEUX J.L., WEITZENBLUM E. – Syndrome d'apnee du sommeil et pathologie respiratoire au cours du sommeil – Rev. Mal. Resp. 1990, 7, 5, 426-27.

GAGNADOUX F. – Diagnostic ambulatoire du syndrome d'apnées du sommeil-Pneumologie 1997, 101, 1-2.

GODFREY C.W.M. – Obstructive sleep apnea – Diagnosis and treatment – Medical Clinics of North America 1996, 80, 4, 803-820.

GUILLEMINAULT C., DEMENT W.C. – Sleep apnea syndrom and related sleep disorders – In: Sleep disorders, diagnosis and treatment – Williams R.L., Karakan I. Eds. New York Wiley 1978, 9-28.

ISSELBACHER K.J. et al. – Principles of Internal Medicine 1998 – 3-th Ed. Teora, 1372-1373.
KONIETZKO N., TESCHLER H., FREITAG L. – Schlafapnoe-Springer Verlag Berlin Heidelberg 1998, 13-18.
LEVY P., PEPIN J.L., VEALE D. – What should we expect from nasal CPAP therapy for obstructive sleep apnea in 1995? – Eur. Respir. Byers 1997, 1, 27-34.
MCNICHOLAS W.T. – Implications of pathophysiology for management of obstructive sleep apnoea syndrome – Monaldi Arch. Chest Dis. 1998, 53, 5, 524-29.
MURRAY J.F., NADEL J.A. – Textbook of Respiratory Medicine – Second Edition W.B. Saunders Company – Philadelphia 1998, 2301-2318.

PARTEA a II-a

Bolile reumatice

CAPITOLUL XXIV

POLIARTRITA REUMATOIDĂ

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**,
Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**

Definiţie 619
Etiologie 619
Patogenie şi morfopatologie 620
Tablou clinic 623
Explorări paraclinice 625
Diagnostic 626
Tratament 629
Bibliografie selectivă 631

Definiţie. Poliartrita reumatoidă este o boală caracterizată printr-o inflamaţie cronică infiltrativ-proliferativă a sinovialei articulare. Ea se exprimă clinic prin artrită prezentă la mai multe articulaţii, de unde şi numele de poliartrită. Prevalenţa bolii este de 0,3-2%, iar incidenţa ei variază între 0,9 şi 1,5%/an.

Femeile fac această boală de 2-3 ori mai des ca bărbaţii.

ETIOLOGIE

Cauza poliartritei reumatoide este necunoscută. Un rol important în etiologia bolii îl joacă factorii de mediu care interacţionează cu un genotip susceptibil. Între *factorii de mediu* cei mai importanţi sunt cei infecţioşi. Microorganismele implicate în etiologia poliartritei reumatoide sunt multiple, dar pentru nici unul dintre ele nu s-au adus argumente convingătoare. Dintre acestea sunt de reţinut: *Clostridium perfringens*, micoplasme, virusuri.

În sfera factorilor de mediu se discută şi rolul agresiv al unor *factori endogeni*. Dintre aceştia sunt de reţinut colagenul şi moleculele de IgG al căror rol major pare a fi cel de întreţinere a bolii şi mult mai puţin de iniţiere a ei.

În serul bolnavilor se găsesc anticorpi anticolagen de tip II la titruri ridicate. În ceea ce priveşte molecula de IgG s-a demonstrat că la bolnavii cu poliartrită reumatoidă glicozilarea proteinei este mult redusă faţă de normal ca urmare a lipsei enzimei specifice. Această anomalie ar putea fi la

originea apariţiei anticorpilor IgM – factor reumatoid – împotriva acestei molecule anormale de IgG sau a unor fragmente ale sale.

Susceptibilitatea genetică este argumentată de studii familiale şi de corelări cu antigenele de histocompatibilitate. Agregarea familială este semnificativ mai mare decât cea constatată la membrii unor familii martor, iar tiparul HLA DR_4 şi mai rar DR_1 se întâlnesc mai frecvent la bolnavii cu poliartrită reumatoidă. Frecvenţa mai mare a bolii la femei ridică şi problema rolului factorilor endocrini în geneza suferinţei.

PATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE

Mecanismul de producere a bolii nu este pe deplin cunoscut. Se consideră că agentul cauzal este un element declanşator numai la un individ cu o mare susceptibilitate genetică. Procesul începe ca o sinovită inflamator-exsudativă care progresează spre o formă infiltrativ-proliferativă. La dezvoltarea şi progresia bolii concură o serie de celule şi de sisteme biologice humorale.

Celulele (localizate mai ales în sinovială) contribuie în mod principal la evenimentele inflamatorii articulare acute şi cronice. Între ele se numără: 1) celule sinoviale de tip A (cu proprietăţi macrofagice) şi de tip B (secretante de acid hialuronic şi de glicoproteine lubrefiante); 2) macrofage şi celule dendritice sinoviale; 3) limfocite T, B şi plasmocite; 4) leucocite polimorfonucleare neutrofile; 5) celule endoteliale.

Sistemele biologice umorale angajate în diverse momente ale evoluţiei bolii îşi au originea în celulele prezente în articulaţie sau provin din sânge prin exsudare. Cele mai importante sunt: *sistemul complementului, produşii acidului arahidonic, elementele sistemului coagulării* şi *fibrinolizei, produse ale căii kininelor, substanţe intracelulare* eliberate în mediu de diverse celule (macrofage, limfocite, sinoviocite, celule endoteliale etc.) ca monokine, limfokine, proteinaza, imunoglobuline, diverşi *factori de stimulare a proliferării şi creşterii celulare.*

În patogenia poliartritei reumatoide este greu de definit o succesiune riguroasă a evenimentelor, deoarece celulele şi sistemele biologice umorale acţionează complex, simultan şi au un mare grad de interdependenţă. Ele se desfăşoară în două planuri: în *sinovială* şi în *cavitatea articulară*, între cele două compartimente existând multiple influenţe reciproce.

În desfăşurarea evenimentelor *primele modificări* sunt înregistrate la nivelul sinovialei, de către vasele sanguine. Acestea suferă un dublu proces, *unul de microtrombozare* şi altul de *formare de noi vase.* Stimulii ce induc proliferarea celulelor endoteliale sunt multipli, unii având originea în macrofagele activate care eliberează o serie de monokine.

Simultan cu neovascularizaţia are loc o trecere de limfocite circulante în sinoviala articulară. Pasajul se face la nivelul venulei postcapilare. Multe limfocite sunt atrase şi fixate tisular producând un abundent infiltrat limfoplasmocitar dispus pericapilar.

Aglomerările celulare pot căpăta în timp un aspect de folicul limfatic asemănător celui din ganglion. Limfocitele din sinoviala reumatoidă sunt predominant de tip T helper. Ele stimulează activitatea limfocitelor B, responsabile de secreţia de factor reumatoid (FR), sinoviala fiind principalul loc de producere a acestuia.

În afară de inducerea formării de noi vase sanguine şi de producerea infiltratului mononuclear, monokinele stimulează *proliferarea necontrolată a sinoviocitelor*, fapt ce dă procesului un caracter proliferativ. Creşterea necontrolată a sinovialei cu dispunerea sinoviocitelor pe 3-5 straturi, care prin proliferări ulterioare dau naştere la micro- şi macrovilozităţi, poate fi favorizată şi de faptul că sinoviala este lipsită de membrană bazală, structură histologică dotată cu proprietatea de a controla proliferările celulelor supraiacente. În plus, lipsa membranei bazale uşurează difuziunea produselor biologic active. Secreţia de monokine de către macrofagele activate va contribui şi la stimularea funcţiilor fibroblaştilor, creşterea resorbţiei osului şi la o serie de manifestări sistemice ca: febră, alterarea stării generale.

Ţesutul sinovial hipertrofiat, amplu vascularizat, poartă numele de *panus articular*; el poate cântări de 100 de ori greutatea sinovialei originare. Panusul invadează articulaţia de la periferie, primele leziuni apărând la joncţiunea os-cartilaj. Panusul articular, prin creşterea lui afectează cartilajul şi osul subcondral, capsula şi ligamentele şi mai rar tecile tendinoase şi bursele. De aceste distrucţii sunt responsabile în mare parte prostaglandinele (PGE_2) şi proteinazele (cea mai importantă fiind colagenaza) de origine lizozomală din polimorfonucleare, macrofage, sinoviocite A şi din condrocite, care stimulate provoacă liza osoasă chiar înainte de dezvoltarea sinovitei.

În *evoluţia târzie* a suferinţei, fenomenele acute se sting şi se formează *un ţesut fibros*, urmare a activităţii excesive a fibroblaştilor sub stimulare macrofagică. Mişcările articulare sunt limitate ducând la semianchiloză sau anchiloză totală.

Evenimentele din cavitatea articulară au ca element central *factorul reumatoid* care a fost secretat de plasmocitele din sinovială şi eliberat atât în articulaţie cât şi în sânge, fiind cel mai frecvent de tip IgM, mai rar de tip IgG sau IgA. El are proprietăţi de anticorp faţă de moleculele de IgG care sunt fie anormale structural (deficit în galactoză prin absenţa de glicozilare), fie sunt agregate, fie sunt cuplate cu un antigen. În urma reacţiei factor reumatoid- moleculă de IgG (alterată structural, agregată sau cuplată cu antigen) se formează complexe imune. Prin fixarea complementului, acestea devin mult mai vulnerabile la fagocitoză de către leucocitele polimorfonucleare, macrofage şi sinoviocitele de tip A. Se explică astfel atât nivelul scăzut al complementului cât şi prezenţa ragocitelor în lichidul sinovial reumatoid. Ragocitele sunt celule polimorfonucleare care au fagocitat complexe imune ce se vizualizează ca granulaţii intracelulare. Prezenţa leucocitelor polimorfunucleare în cavitatea articulară este urmarea chemotactismului dezvoltat de fracţii active ale complementului (C_{3a}, C_{5a}) şi de leucotriene

(LTB_1). Fracţiile de complement existente în lichidul articular sunt de producţie locală sau provin din ser.

Fagocitoza complexelor imune de către polimorfonucleare ca şi conexiunile sistemului complement cu cel al kininelor şi cu cel de coagulare-fibrinoliză explică în mare parte inflamaţia acută. Fracţiile biologic active ale sistemelor amintite şi enzimele lizozomale deversate în mediul extracelular manifestă proprietăţi iritante, proinflamatorii şi litice.

La geneza inflamaţiei acute mai concură leucotrienele şi prostaglandinele care se nasc în urma dezintegrărilor celulare.

Evenimentele ce se petrec în cavitatea articulară sunt în mare parte rezultatul procesului patologic ce are loc în sinovială, dar în acelaşi timp reprezintă stimuli pentru infiltratul celular sinovial. Se formează astfel un cerc vicios imun care dă bolii un caracter cronic, autoîntreţinut, dar declanşat de un stimul care este încă necunoscut. Evoluţia cronică este marcată de perioade de acutizare, care de asemenea nu-şi dezvăluie cauza.

Efectele extraarticulare sunt dominate de prezenţa *nodulilor reumatoizi.* Aceştia sunt consecinţa unui proces de vasculită ce apare mai ales atunci când complexele imune sunt prezente în titru ridicat.

Principala leziune în poliartrita reumatoidă este o *inflamaţie a sinovialei articulaţiei diartrodiale.* Sinovitei i se descriu caractere anatomo-patologice care concordă cu etapele evolutive ale bolii: iniţial exsudativă, ulterior infiltrativ-proliferativă. Suferinţa cartilajului este consecutivă inflamaţiei sinoviale şi apare odată cu dezvoltarea panusului şi se caracterizează prin subţierea şi fisurarea lui. În os se descriu zone de osteoliză chistică subcondrală şi osteoporoză difuză.

Leziunile extraarticulare se întâlnesc mai rar.

Nodulii reumatoizi sunt localizaţi în ordine descrescătoare periarticular (mai ales la cot), seroase (pleură, pericard), parenchim pulmonar, scleră, miocard. El prezintă o arie centrală de necroză cu resturi celulare, fibre de reticulină şi colagen. În jur sunt celule gigante multinucleate şi fibroblaşti, iar la periferie o coroană de limfocite.

Afectarea vasculară de tip inflamator vasculitic este comună dar modificările ischemice sunt minime. Suferinţa proliferativă medie endoarteriolară a patului unghial este ilustrativă.

Modificările musculare se caracterizează prin atrofii care sunt urmare a afectării primare a miofibrilelor sau sunt consecinţa imobilizării.

Dintre leziunile viscerale sunt de reţinut modificările cardiace. Pericardita este cea mai frecventă leziune cardiacă. În miocard se pot întâlni noduli reumatoizi, infarcte date de arterita coronară şi mai rar miocardita interstiţială. Localizarea valvulară a nodulilor reumatoizi este mai rară şi când apare se face în special pe valvele aortice pe care le deformează.

Nodulii reumatoizi pot apărea în parenchimul pulmonar şi în pleură. Când afectarea pulmonară se asociază cu pneumoconioza, combinaţia poartă numele de sindrom Caplan.

În splină şi în ganglionii limfatici periarticulari se produce o hiperplazie reactivă nespecifică.

TABLOU CLINIC

Debutul bolii este insidios la aproximativ 2/3 din bolnavi şi se manifestă prin oboseală, pierdere ponderală, mialgii, redoare matinală prelungită, poliartralgii. Aceste simptome nespecifice persistă săptămâni sau luni până la apariţia manifestărilor articulare specifice. Mai rar debutul bolii este acut cu dezvoltarea rapidă a unei poliartrite acute însoţită de febră, adenopatii şi uneori splenomegalie sau a unei oligoartrite acute simetrice sau mai rar asimetrice.

Manifestările articulare sunt expresia inflamaţiei sinoviale şi se exprimă clinic prin tumefacţie, durere şi limitarea mişcărilor.

Tumefacţia articulară este rezultatul iniţial al sinovitei exsudative cu acumulare de lichid sinovial şi ulterior al sinovitei proliferative cu hipertrofia sinovialei şi îngroşarea capsulei articulare. Durerea este cauzată de distensia capsulei articulare, iar la limitarea mişcărilor articulare contribuie iniţial durerea, iar tardiv fibroza, anchiloza osoasă sau contractura părţilor moi. Căldura locală este mai evidentă la examinarea articulaţiilor mari ca genunchiul, iar eritemul este rar întâlnit.

Faptul că sinovita este elementul cheie al suferinţei face ca articulaţiile cu sinovială mare şi cu solicitare mecanică importantă să fie cel mai sever afectate. Simetria suferinţei articulare constituie o caracteristică a bolii. Artritele au şi anumite particularităţi topografice. Articulaţiile mâinii, cea radiocarpiană, genunchii şi articulaţiile piciorului sunt cel mai des interesate, dar poliartrita reumatoidă poate afecta orice altă articulaţie diartrodială. La mână, caracteristică este sinovita articulaţiilor interfalangiene proximale şi a celor metacarpofalangiene. Articulaţiile interfalangiene distale de regulă nu sunt afectate. În evoluţie distrucţia osteocartilaginoasă, laxitatea articulară, modificările tendoanelor dau aspect caracteristic articulaţiilor (în formă de M, în „butonieră", deviaţie ulnară). Forma în „butonieră" este urmarea sinovitei cu ruperea tendonului extensorului comun al degetelor la locul de inserţie al acestuia pe cea de a doua falangă.

Sinovita cotului este întâlnită frecvent. Prin exsudatul articular mişcarea de extensie este mult limitată.

Articulaţiile piciorului sunt deseori atinse la începutul bolii simultan cu cele ale mâinii. Sunt afectate mai ales articulaţiile metatarsofalangiene. Eroziunile cartilajelor şi deformările articulare consecutive determină greutate la mers. Dintre articulaţiile tarsului, cea astragalocalcaneană şi astragaloscafoidiană sunt mai des interesate.

Genunchii sunt frecvent afectaţi, sinovita fiind la început exsudativă şi apoi proliferativă. Uneori în spaţiul popliteu apare chistul Baker, urmare a extensiei procesului inflamator sinovial.

Artrita şoldului este mai rară. Afectarea articulaţiilor coloanei vertebrale interesează segmentul cervical putând determina subluxaţii în articulaţia atlanto-axială, prin inflamaţia bursei care se găseşte între axis şi ligamentul trans-

vers. Artrita articulaţiilor interapofizare se produce mai ales între vertebrele C_3, C_4, C_5 şi poate fi cauză de spondilolistesis.

Dacă afectarea articulaţiilor coloanei vertebrale este rară, dar gravă prin repercusiuni, artrita temporo-mandibulară este frecventă.

Între articulaţiile interesate cel mai rar se numără cele cricoaritenoidiene, sternoclaviculare, acromioclaviculare datorită existenţei unei sinoviale reduse.

Manifestările extraarticulare. Deşi este o boală predominant articulară, în timpul evoluţiei ei se pot întâlni şi manifestări extraarticulare determinate de infiltrate limfoplasmocitare şi/sau de procese vasculitice. Aceste modificări histopatologice cu localizări variate produc o simptomatologie clinică specifică organului afectat. De obicei manifestările extraarticulare apar în cazurile mai severe de boală şi aproape constant bolnavii prezintă titruri mari de factor reumatoid, crioglobulinemie, hipocomplementemie, complexe imune circulante şi/sau factori antinucleari.

Tegumentele pot prezenta noduli reumatoizi, elemente purpurice, tulburări trofice.

Nodulii reumatoizi subcutani apar la 20-25% dintre bolnavi. Ei se întâlnesc cel mai des pe suprafeţele de extensie sau de presiune (cot, occiput, sacru), burse sau tendoane. Sunt fermi, uneori aderenţi la periost sau tendon. Biopsia lor este uneori necesară pentru a-i deosebi de tofii gutoşi, xantoame sau chisturi sebacee. Elementele purpurice sunt urmarea unor fenomene vasculitice ce interesează venulele.

Vasculita reumatoidă a arterelor mici şi mijlocii poate determina polineuropatii, ulceraţii cutanate, infarcte viscerale.

Manifestările cardiovasculare clinice sunt rare, deşi pericardita a fost identificată la 40% dintre bolnavii decedaţi.

Celelalte structuri cardiace sunt foarte rar afectate. Nodulii reumatoizi din miocard pot determina tulburări de conducere, iar valvulele pot deveni incompetente.

Foarte rar când se produce vasculită coronară se poate ajunge până la infarct miocardic acut.

Manifestările pleuro-pulmonare sunt urmarea afecţiunii pleurale, a fibrozei interstiţiale, nodulilor pulmonari şi vasculitei. Pleura este cel mai frecvent afectată. În cazul prezenţei exsudatului, acesta prezintă valori scăzute ale glucozei, reduceri importante ale fracţiilor complementului, creşteri de imunoglobuline şi de factor reumatoid. Producerea rară a pneumotoraxului este urmarea ruperii în cavitatea pleurală a unui nodul reumatoid plasat subpleural.

Localizarea pulmonară a nodulilor determină apariţia de infiltrate circumscrise cu diametru de 0,5-3 cm. Fibroza pulmonară difuză interstiţială şi boala obstructivă a căilor respiratorii sunt considerate a avea o incidenţă mai mare decât în populaţia generală.

Manifestările neurologice de tip polinevrită sunt urmarea vasculitei *vasa nervorum*. Expresia clinică este comună cu parestezii, paralizii, areflexie. Alteori neuropatia periferică este urmarea compresiunii prin inflamaţie sau edem (de exemplu compresia nervului median în tunelul carpian datorată

tenosinovitelor de vecinătate). Mielopatia cervicală când se produce este urmarea distrucţiei ligamentului transvers al atlasului şi subluxaţiei posterioare a axisului cu compresia măduvei spinării.

Manifestările oculare apar la 1% dintre bolnavi şi în special la femei. Se manifestă ca episclerită, sclerită şi, mai rar, scleromalacia perforans.

Sindromul Felty apare de obicei în boli cu evoluţie prelungită. El se caracterizează prin asocierea la poliartrita reumatoidă a splenomegaliei şi neutropeniei. Citopenia sanguină (uneori şi asocierea anemiei şi trombopeniei) este interpretată a fi urmarea unui hipersplenism sau a unor fenomene autoimune. Splenectomia are deseori efecte benefice asupra evoluţiei bolii. Prezenţa adenopatiei este consemnată la 30% dintre bolnavi. Sunt interesate în special staţiile ganglionare vecine articulaţiilor inflamate, ganglionii epitrohleeni şi cei axilari fiind cel mai des măriţi.

Amiloidoza este o complicaţie clasică, expresia clinică fiind deseori de ordin renal.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Testele de inflamaţie ca viteza de sedimentare a hematiilor (VSH), proteina C reactivă, ceruloplasmina, α_2, globulinele sunt crescute. Ele pot fi corelate cu gradul de activitate a bolii şi sunt un indicator al eficienţei terapeutice. Anemia normocromă, normocitară sau hipocromă este relativ frecventă, la producerea ei concurând eliberarea insuficientă a fierului din celulele sistemului reticuloendotelial, microhemoragiile digestive ca urmare a consumului de antiinflamatoare, un proces hemolitic autoimun sau reacţii toxice medicamentoase.

Numărul leucocitelor este adesea normal, uneori se pot înregistra şi uşoare leucocitoze. Leucopenia poate exista şi fără tabloul complet al sindromului Felty. Prezenţa eozinofiliei reflectă o boală sistemică severă.

Dintre **explorările imunologice** un grad de specificitate o are *detectarea factorului reumatoid la aproximativ 75-80% dintre bolnavi.* Prezenţa lui la un titru de peste 1/80 este considerată pozitivă. El apare însă în procent de 5% şi la persoane sănătoase. De asemenea poate fi întâlnit şi în alte boli ale ţesutului conjunctiv ca lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren sau boli cronice de ficat, tuberculoză, sarcoidoză.

Prezenţa factorului reumatoid nu stabileşte diagnosticul de poliartrită reumatoidă dar poate stabili prognosticul bolii, deoarece pacienţii cu titruri crescute au o evoluţie severă şi manifestări frecvente extraarticulare. Pacienţii cu noduli reumatoizi şi vasculite au totdeauna factorul reumatoid prezent.

Anticorpii antinucleari sunt prezenţi la 10% dintre bolnavi. Prezenţa lor la începutul bolii pretează la confuzii diagnostice.

Valorile complementului seric sunt normale sau uşor crescute.

Cercetarea lichidului sinovial arată un lichid de obicei cu un număr variabil de leucocite (50 000-60 000 mm^3), în majoritate polimorfonucleare.

Între acestea se găsesc aşa-numitele *ragocite* care sunt polimorfonucleare care au în interiorul lor granulaţii ce devin vizibile la o coloraţie vitală cu albastru cresyl. Granulele sunt constituite din complexe imune formate din molecule de IgG, factor reumatoid şi fracţii de complement, ceea ce explică valorile scăzute ale acestuia în lichidul sinovial.

Testul cheagului de mucină este negativ. Valorile glucozei în lichidul articular sunt scăzute. **Biopsia sinovială** este indicată în cazul unor afectări monoarticulare pentru a exclude alte suferinţe ca sarcoidoza, tuberculoza articulară.

Artroscopia permite aprecierea extensiei leziunilor în vederea stabilirii tipului de intervenţie chirurgicală.

Explorarea radiografică. Radiografia osteoarticulară are pondere diagnostică mare, mai ales într-un context clinic sugestiv. În stadiile precoce de boală nu se evidenţiază modificări semnificative osteoarticulare. Osteoporoza juxtaarticulară devine evidentă după săptămâni de la debutul bolii. Distrugerea cartilajului articular, realizată sub influenţa enzimelor din lichidul sinovial, se produce după luni de boală activă şi determină îngustarea spaţiului articular. Eroziunile marginale reprezintă cel mai caracteristic semn al bolii. Se produc la locul de inserţie al sinovialei pe os şi sunt urmarea resorbţiei osoase produsă sub influenţa de vecinătate a panusului. După o evoluţie îndelungată a bolii conturul osului poate fi profund deteriorat. Este de remarcat absenţa totală a reacţiei periostale şi osteofitice.

Deformarea articulară, dezaxarea oaselor componente şi anchiloza se întâlnesc tardiv în evoluţia bolii.

Aceste modificări pot fi întâlnite la orice articulaţie, dar cu precădere sunt interesate articulaţiile mici ale mâinii şi piciorului şi cea a genunchiului. Leziunile sunt în general simetrice, deşi uneori debutul bolii poate să fie monoarticular.

La mână cele mai precoce modificări se înscriu la apofiza stiloidă ulnară (osteoporoză, geode), articulaţiile metacarpofalangiene şi interfalangiene proximale ale degetelor 2, 3.

La articulaţiile piciorului primele sunt interesate articulaţiile metatarsofalangiene ale degetelor 4, 5.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv este uşor de făcut în stadiile avansate ale bolii, aspectul clinic şi cel radiologic fiind sugestive.

Un diagnostic precoce este însă foarte util deoarece măsurile terapeutice pot să fie instituite rapid, împiedicându-se astfel apariţia leziunilor specifice de boală care de obicei sunt ireversibile.

Deseori debutul real al bolii este ignorat de bolnav. Boala se manifestă tipic clinic şi radiologic după aproximativ 1-2 ani de la debut. Redoarea matinală prelungită trebuie să atragă atenţia asupra unei boli de natură infla-

matoare. O poliartrită simetrică, persistentă, afectând atât articulaţiile mici ale mâinii (cu respectarea celor interfalangiene distale) sau ale piciorului, cât şi articulaţiile mari (genunchi, umeri) sugerează diagnosticul.

În cazul debutului mono- sau oligoarticular examinarea lichidului sinovial permite diagnosticul bolii. Astfel prezenţa factorului reumatoid, a ragocitelor, precum şi nivelul scăzut al complementului şi glucozei, sunt argumente în favoarea artritei reumatoide.

Modificările radiologice ale articulaţiilor afectate constând din osteoporoză juxtaarticulară şi eroziuni marginale susţin diagnosticul pozitiv.

Pentru studii populaţionale sau făcute în scop de cercetare, Colegiul American de Reumatologie (ACR) a stabilit o serie de *criterii clinice, biologice, histologice şi/sau radiologice* pentru stabilirea diagnosticului. Aceste criterii elaborate în 1958 au fost revizuite în anul 1987 într-o formă mai simplificată, urmând să fie acceptate după o certificare multicentrică. Pentru diagnosticul de poliartrită reumatoidă trebuie să fie prezente minimum 4 dintre *următoarele criterii*:

1. Redoare matinală cu durata de minim o oră ce este prezentă de cel puţin 6 săptămâni.
2. Tumefierea de cel puţin 6 săptămâni a minim 3 articulaţii.
3. Tumefierea de cel puţin 6 săptămâni a carpului, articulaţiilor metacarpofalangiene sau interfalangiene proximale.
4. Tumefierea articulaţiilor simetrice.
5. Modificări radiologice ale mâinii tipice pentru poliartrita reumatoidă, ce includ obligatoriu osteoporoza şi eroziunile.
6. Prezenţa de noduli reumatoizi.
7. Prezenţa de factor reumatoid printr-o metodă a cărei sensibilitate dă o pozitivitate sub 5% la loturi martor.

Diagnosticul diferenţial. Acesta se impune mai ales în etapele iniţiale ale suferinţei când boala poate fi confundată cu o multitudine de alte afecţiuni reumatice sau nereumatice care prezintă manifestări artralgice.

Cele mai frecvente confuzii se creează cu spondilita anchilopoietică, reumatismul articular acut, artroza, guta, lupusul eritematos sistemic.

Afectarea iniţială a unor articulaţii ale membrelor inferioare poate sugera uneori debutul periferic al unei *spondilite anchilopoietice*, mai ales dacă suferinţa apare la un bărbat tânăr. Diferenţierea o face apartenenţa bolnavului cu spondilită la grupul HLA B27. În plus radiografiile articulaţiilor sacroiliace, ale coloanei vertebrale dorso-lombare pot arăta modificări sugestive pentru diagnosticul de spondilită anchilopoietică.

Reumatismul articular acut poate fi confundat cu debutul exploziv la mai multe articulaţii al poliartritei reumatoide. Cointeresarea cardiacă, evoluţia ulterioară a simptomelor şi titrul ASLO îndreaptă diagnosticul spre reumatismul articular acut.

Artritele degenerative pot fi confundate cu poliartrita reumatoidă. Elementele care deosebesc cele două suferinţe sunt legate în special de caracterul durerii (în artroză dispare după repaus), numărul mic de articulaţii intere-

sate, lipsa de simetrie a artropatiilor, respectarea articulaţiilor metacarpofalangiene (excepţie cele ale degetelor 1 şi 2). Examenul radiologic arată prezenţa osteofitelor marginale, iar explorările sanguine nu au nimic specific.

Guta ca şi *pseudoguta* pot fi asemănătoare poliartritei reumatoide. Examenul lichidului sinovial permite tranşarea diagnosticului.

Reumatismul psoriazic este de obicei pauciarticular şi asimetric şi interesează articulaţiile interfalangiene distale. Factorul reumatoid este negativ, iar radiografia poate arăta resorbţia totală a ultimei falange.

Lupusul eritematos sistemic este unul din diagnosticele diferenţiale cele mai dificile, mai ales când are un tablou clinic incomplet în care domină manifestările articulare.

Identificarea unor cointeresări viscerale şi identificarea în sânge de anticorpi antinucleari în titruri ridicate orientează diagnosticul spre boala lupică.

În cazul în care sindromul reumatoid apare în cadrul altor boli ca sarcoidoza, amiloidoza, boli inflamatorii digestive, boli infecţioase, tumori solide, contextul clinic şi probele de laborator specifice uşurează mult diagnosticul.

În formularea diagnostică a poliartritei reumatoide se impune şi stabilirea momentului evolutiv. În prezent este acceptată stadializarea sugerată de ACR în funcţie de starea clinico-funcţională sau starea anatomică.

Clasificarea clinico-funcţională:

Clasa I – Capacitate nealterată de efectuare a tuturor activităţilor zilnice.

Clasa II – Activităţile zilnice pot fi efectuate, dar cu durere şi reducerea mobilităţii articulare.

Clasa III – Capacitatea de a se îngriji singur.

Clasa IV – Imobilizare la pat sau în scaun cu rotile şi incapacitate de autoîngrijire.

Clasificarea în funcţie de starea anatomică:

Stadiul I (precoce):

– lipsa radiografică a leziunilor erozive, dar posibila prezenţă a osteoporozei.

Stadiul II (moderat):

– osteoporoza vizibilă radiografic, cu posibilă deteriorare uşoară a cartilajului

– absenţa deformărilor articulare

– atrofia muşchilor adiacenţi articulaţiei

– prezenţa facultativă de leziuni ale părţilor moi extraarticulare, ca noduli şi tenosinovite.

Stadiul III (sever):

– osteoporoza şi distrucţiile osului şi cartilajului sunt vizibile radiografic

– deformare articulară cu subluxaţii, deviere ulnară sau hiperextensie, dar fără fibroză sau anchiloză osoasă

– atrofie musculară marcată şi extinsă

– prezenţa de noduli şi tenosinovite.

Stadiul IV (terminal):

– criteriile stadiului III şi fibroză articulară şi anchiloză.

TRATAMENT

Tratamentul poliartritei reumatoide are drept *obiective*: 1) reducerea inflamaţiei şi durerilor articulare; 2) oprirea evoluţiei leziunilor distructive ale osului şi cartilajului; 3) corectarea mecanicii şi funcţiei articulare.

În tratamentul general cel mai frecvent se utilizează medicamentele din clasele: antalgice, antiinflamatorii (nesteroidiene şi cortizonice), imunosupresive (azathioprina, ciclofosfamida, methotrexat), remitive (săruri de aur, d-penicilamina, antipaludice de sinteză).

Antiinflamatoarele nesteroidiene îşi exercită efectul antiinflamator prin blocarea ciclooxigenazei şi inhibarea consecutivă a producţiei de prostaglandine. Când se administrează aceste medicamente trebuie să se ţină seama de reacţiile adverse şi interacţiunile medicamentoase. Marea majoritate a reacţiilor adverse sunt urmarea blocării ciclooxigenazei. Dintre antiinflamatoarele nesteroidiene în tratamentul poliartritei reumatoide sunt mai folosite indometacina, aspirina, naproxenul, ibuprofenul, diclofenacul, piroxicamul, tolmetinul. Efectul lor în doze uzuale este prompt şi ameliorează simptomatologia clinică. În ultimul timp au apărut medicamente noi, cu proprietăţi selective de inhibiţie a celor două ciclooxigenaze (COX). COX1 este o enzimă care este implicată în procese fiziologice, iar COX2 este activată în procese patologice. Inhibiţia COX de către medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene cunoscute interferează activitatea COX1 şi 2 în grade diferite, de unde şi efectele secundare diferite ca spectru şi intensitate ca şi cele antiinflamatorii variabile. Între medicamentele noi care inhibă selectiv COX2 se numără meloxicamul şi nimesulidul.

Antiinflamatoarele steroidiene deşi foarte eficace în ameliorarea simptomatologiei clinice şi biologice, trebuie evitate pentru că nu influenţează evoluţia bolii (distrucţiile cartilajului şi osului), iar fenomenele secundare sunt redutabile, mai ales cel de accelerare al osteoporozei.

Preparatele frecvent folosite sunt prednisonul şi prednisolonul.

În cazul prednisonului se recomandă doze care să nu depăşească 0,5 mg/kg/24 ore, fiind suplimentate la nevoie cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene în cantitate mai mică decât cele uzuale.

Dovezi recente după care prednisonul în doze de 5-7,5 mg/zi (echivalentul secreţiei fiziologice zilnice de hidrocortizon) ar avea efecte antiinflamatorii importante şi ar preveni degradarea cartilajului fără a avea efecte secundare marcate, l-au indicat chiar pentru perioade lungi de timp. O altă modalitate de administrare a glucocorticoizilor este sub forma pulsterapiei. În cazurile în care suferinţa este greu controlabilă se recomandă metilprednisolon i.v. câte 1 g în perfuzie zilnică, trei-patru zile consecutiv sau sub forma minipulsterapiei 2-300 mg metilprednisolon în aceeaşi formulă. Efectele par a fi similare pentru ambele metode.

Se asociază la terapia cortizonică medicamente de protecţie gastrică. Pentru prevenirea osteoporozei se recomandă administrarea suplimentară de anabolizante, săruri de calciu, vitamina D.

Pentru protejarea funcţionalităţii axului hipofizosuprarenalian, se foloseşte administrarea alternantă a prednisonului, dublul dozei zilnice administrat la 48 ore.

Antiinflamatoarele nesteroidiene se administrează de regulă simultan cu medicamente cu acţiune lentă dar persistentă asupra procesului inflamator. Aceste medicamente fac parte din tratamentul de fond al poliartritei reumatoide. Efectul lor odată instalat persistă luni de zile după întreruperea administrării. Dintre medicamentele folosite în tratamentul de fond fac parte sărurile de aur, antimalaricele de sinteză, D-penicilamina, imunosupresoarele (methotrexatul, azathioprina, ciclofosfamida).

Sărurile de aur au efect terapeutic mai ales când sunt administrate la începutul bolii. Ameliorarea clinică începe să se observe după aproximativ 2 luni de tratament. Remisiunile complete survin la 25% dintre bolnavi, 30-40% beneficiază de recuperări incomplete, iar ineficacitatea sărurilor de aur se înscrie la ceilalţi bolnavi.

Remisiunile pot dura câţiva ani după oprirea tratamentului. La toate preparatele principiul este ca la începutul tratamentului, administrarea să se facă în doze progresive pentru a se testa toleranţa pacientului la drog.

Cel mai folosit preparat este Tauredonul ce se administrează în doză de 50 mg i.m. săptămânal până la doza de 1 g. Ulterior se trece la administrarea mai rară la 2, ulterior 3 săptămâni şi apoi 50 mg i.m. lunar.

D-penicilamina este prescrisă frecvent în cazul eşecului sărurilor de aur. Şi în acest caz posologia este progresivă, începându-se cu 300 mg/zi timp de o lună şi apoi crescându-se lunar cu 150 mg până la doza totală zilnică 750-900 mg/zi.

La 60% dintre bolnavi efectul favorabil se observă la 3-6 luni şi se poate întinde pentru încă 1-2 ani.

Din păcate la peste 25% dintre bolnavi cura trebuie întreruptă din cauza efectelor secundare digestive, cutanate, renale, citopenii, pierdere temporară a gustului.

Antipaludicele de sinteză sunt indicate în suferinţa de intensitate submedie. Efectele se observă la un interval de 1-3 luni şi sunt destul de inconstante.

Cel mai folosit preparat este hidroxiclorochina în doze de 200-600 mg/zi. În timpul terapiei se recomandă controale frecvente oftalmologice (la 2-3 luni) pentru a preveni apariţia unei retinopatii cu pierderea ireversibilă a vederii.

Terapia imunosupresivă îşi găseşte o indicaţie majoră în cazurile în care este o vie activitate imunologică manifestată printr-un titru ridicat de factor reumatoid, prin existenţa unei poliadenopatii sau a unui panus abundent. Medicamentele care se folosesc în prezent în acest scop sunt azathioprina, ciclofosfamida, methotrexatul.

Azathioprina în doze de 2,5 mg/kg/zi realizează în câteva luni rezultate bune, mai ales în combinaţie cu corticoterapia căreia îi permite scăderea dozelor.

Ciclofosfamida se foloseşte în doze de 50-100 mg/zi până la sumarea dozei de 2,5-5 g, riscul efectelor secundare crescând foarte mult când această posologie este depăşită.

Methotrexatul a fost introdus în ultimul timp în terapeutica poliartritei reumatoide. Se administrează în doze de 7,5-15 mg în una sau 2 prize o dată pe săptămână. Poate fi administrat şi în fazele precoce de boală.

Efectele clinice favorabile sunt vizibile la 4-6 săptămâni. Durata tratamentului poate fi îndelungată cu un control obligatoriu periodic al numărului celulelor sanguine şi al enzimelor hepatice (TGP).

Între medicamentele care se mai folosesc trebuie menţionată *salazopirina*, mai ales pentru cazurile care au şi o cointeresare digestivă de tip suferinţă colonică, sau bolile care apar după realizarea unui by-pass intestinal făcut în scop terapeutic pentru obezitate.

Cazurile cu mare rezistenţă la tratamentul menţionat răspund uneori la ciclosporină.

Rareori, în situaţiile de mare rezistenţă se apelează la formule terapeutice care combină două sau foarte rar trei medicamente. Combinaţiile care sunt recomandate sunt de obicei asocieri ale methotrexatului cu ciclosporină, sulfasalazina sau hidroxiclorochină.

Tratamentul local cu preparate cortizonice se aplică mai ales în cazul afectărilor monoarticulare sau pauciarticulare.

În cazul în care există un panus articular abundent se poate practica sinoviorteza prin injectarea intraarticulară de substanţe chimice iritante (moruat de Na) sau izotopi radioactivi ai sărurilor de aur sau itriu.

Gimnastica medicală blândă care să intereseze toate articulaţiile suferinde trebuie practicată zilnic.

Procedurile ortopedice-chirurgicale se adresează în special situaţiilor cu deteriorări mari articulare, cu anchiloze sau semianchiloze, mai ales în poziţii vicioase.

În cazul sinovitelor proliferative, cu mare cantitate de panus articular monoarticulare sau pauciarticulare, se practică sinovectomia sau sinoviorteza.

Limfoplasmafereza este un procedeu terapeutic care îşi găseşte indicaţie în situaţiile refractare la terapiile comune şi în care titrul seric de factori reumatoid este foarte mare.

Conduita terapeutică generală practicată la începutul bolii constă din administrarea atât de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene cu efect prompt cât şi de medicamente remitive (hidroxiclorochina, săruri de aur, D-penicilamina, methotrexat). Terapia imunosupresivă este recomandată în faze evolutive avansate. Tratamentele locale pot fi practicate oricând în evoluţia bolii, iar cele ortopedice-chirurgicale în stadiile avansate de suferinţă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

KELLY W.N., HARRIS E.D., RUDDY S., SLEDGE C.B. – Rheumatoid arthritis în „Textbook of rheumatology", Saunders Ed. Philadelphia, 1992, vol. 1, p. 851.

KLIPPEL J.H., DIEPPE P.A. – Rheumatoid arthritis in Rheumatology Mosby, Ed. Philadelphia, 1994, section 2, p. 2.1.

KLIPPEL J.H. – Rheumatoid arthritis in Primery of Rheumatis Disease. Arthritis Foundation. 1997, p. 155.

McCARTY D.J. – Rheumatoid arthritis in Arthritis and allied conditions, Lea and Febiger. Philadelphia, 1993, p. 887.

POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie – Ed.III , Ed.Tehnică, Bucureşti. 1997, p. 223.

CAPITOLUL XXV

SPONDILARTRITELE SERONEGATIVE

Prof. Dr. ŞT. ŞUŢEANU, Dr. POMPILIA OANCEA,
Dr. GABRIELA UDREA

Definiţie. Clasificare. Caractere generale ... 633
Spondilita anchilozantă ... 637
Etiopatogenie ... 637
Morfopatologie ... 639
Tablou clinic ... 639
Investigaţii de laborator ... 642
Forme clinice ... 645
Diagnostic ... 645
Evoluţie şi complicaţii ... 647
Tratament ... 647
Artritele reactive, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy ... 650
Etiologie. Patogeneză ... 650
Tablou clinic ... 652
Explorări paraclinice ... 654
Diagnostic ... 655
Tratament ... 655
Spondilartrita la bolnavii infectaţi cu virusul imunodeficienţei umane ... 657
Artropatia cronică juvenilă ... 657
Artritele enteropatice ... 657
Artrita psoriazică ... 659
Etiopatogenie ... 659
Tablou clinic ... 660
Explorări paraclinice ... 660
Diagnostic ... 661
Evoluţie şi prognostic ... 662
Tratament ... 663
Boala Whipple ... 664
Sindromul Behçet ... 665
Bibliografie selectivă ... 668

DEFINIŢIE. CLASIFICARE. CARACTERE GENERALE

Spondilartritele seronegative sunt un grup de boli reumatice caracterizate prin afectarea articulaţiilor sacroiliace, inflamaţia articulaţiilor periferice şi prin absenţa factorului reumatoid în serul bolnavilor.

Este cunoscut faptul că testele de depistare a factorului reumatoid (FR) a permis împărţirea reumatismelor inflamatorii cronice în două mari grupe: seropozitive şi seronegative. În grupul seropozitiv este inclusă poliartrita reumatoidă (PR) clasică. Grupul seronegativ este reprezentat de un ansamblu heterogen de boli reumatice, din care fac parte atât bolnavii cu PR seronegativi, cât şi bolnavi purtători de alte reumatisme inflamatorii. În 1974, Moll şi Wright au introdus noţiunea de spondilartrită seronegativă, care se referă la o parte din reumatismele inflamatorii seronegative. Prin prefixul „spondil“

se subliniază afectarea frecventă a coloanei vertebrale şi a articulaţiilor sacroiliace, întâlnită la aceşti bolnavi.

Din grupul spondilartritelor seronegative fac parte numeroase entităţi clinice (tabelul I).

TABELUL I

Entităţi clinice care fac parte din grupul spondilartritelor seronegative (după Calin)

- Spondilita anchilozantă
- Artritele reactive, sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy
- Spondilita anchilozantă juvenilă
- Sindromul artropatic entezopatic seronegativ
- Spondilitele (artritele) enteropatice din colita ulceroasă şi boala Crohn
- Artropatia psoriazică
- Artroosteita pustulotică
- Sindromul Behçet
- Boala Whipple

Criteriile de admitere în grupul spondilartritelor seronegative, elaborate de Moll şi completate ulterior, sunt prezentate în tabelul II.

TABELUL II

Criterii de admitere în grupul spondilartritelor seronegative

a) absenţa factorilor reumatoizi
b) absenţa nodulilor subcutanaţi
c) artritele periferice
d) atingerea radiologică posibilă a articulaţiilor sacroiliace
e) atingerea radiologică a coloanei vertebrale
f) afectarea frecventă a tegumentelor, mucoaselor, intestinului, ochilor, valvei aortice şi parenchimului pulmonar
g) frecvenţa mare a entezopatiilor
h) agregarea familială
i) suprapunerea manifestărilor clinice ale diverselor entităţi ale grupului

– *Absenţa factorilor reumatoizi* din serul acestor bolnavi reprezintă una din deosebirile esenţiale dintre spondilartritele seronegative şi poliartrita reumatoidă. De asemenea, caracteristică este şi absenţa nodulilor subcutanaţi (reumatoizi).

– *Artropatiile inflamatorii periferice* ale bolnavilor cu spondilartritele seronegative au unele particularităţi: sunt afectate în general articulaţiile mari, predominent la nivelul membrelor inferioare, cu aspect asimetric; atunci când sunt afectate articulaţiile mici, sunt prinse mai multe articulaţii ale aceluiaşi deget (de la mâini sau picioare), realizând aspectul de degete „în cârnat". Lichidul sinovial prezintă caracterele unui lichid inflamator, fără diferenţe semnificative faţă de cel din PR.

– *Atingerea radiologică a articulaţiilor sacroiliace* constituie o altă trăsătură caracteristică a spondilartritelor seronegative; în spondilita anchilozantă, artrita sacroiliacă este bilaterală şi prezentă la majoritatea bolnavilor; în

celelalte spondilartrite, artrita sacroiliacă poate fi unilaterală sau chiar poate lipsi, fiind constatată numai la 20% din cazurile de reumatism psoriazic (la cele cu formă mixtă) şi la 30% din cazurile cu artrită reactivă (AR), proporţia crescând paralel cu durata bolii; la bolnavii cu boală Crohn sau colită ulceroasă, proporţia este mai mică (15%). Totuşi, afectarea articulaţiilor sacroiliace este întâlnită şi în alte afecţiuni, în afara spondilartritelor seronegative (tabelul III).

TABELUL III

Principalele boli în care sunt afectate articulaţiile sacroiliace (în afara spondilartritelor seronegative)

– Poliartrita reumatoidă
– Infecţii (sacroileită unilaterală) cu germeni piogeni sau cu bacili Koch
– Boli degenerative: artroză sacroiliacă
– Boli metabolice: gută, osteoporoză, osteomalacie, hiperparatiroidism
– Boli de cauză necunoscută: ileită condensantă, boală Paget
– Tumori

– *Afectarea coloanei vertebrale*, exprimată clinic şi radiologic, este frecventă în spondilartritele seronegative. La examenul radiologic al coloanei vertebrale se constată prezenţa sindesmofitelor, care în primele stadii pot fi observate numai la nivelul joncţiunii dorso-lombare. Aspectul lor este diferit, în diversele tipuri de spondilartrită seronegativă; astfel, în spondilita anchilozantă ele sunt fine şi simetrice, pe când în celelalte spondilartrite (spre exemplu în reumatismul psoriazic) ele pot fi asimetrice şi grosolane.

În general, sindesmofitele sunt prezente la bolnavii care au concomitent modificări radiologice ale articulaţiilor sacroiliace.

La unii bolnavi cu spondilartrite seronegative pot fi evidenţiate unele modificări radiologice ale coloanei vertebrale, chiar înaintea apariţiei sindesmofitelor. Astfel, examenul radiologic de profil al coloanei vertebrale poate evidenţia eroziuni pe unghiul anterior al vertebrelor (semnul Romanus), ca şi aspectul rectiliniu al marginii anterioare a vertebrelor, consecinţă a apoziţiei periostale anterioare (aspectul de vertebră „pătrată", aşa-zisul „squaring" vertebral anterior).

Cifoza dorsală, întâlnită în spondilartritele seronegative, trebuie diferenţiată de cifoza senilă, întâlnită la vârstnicii cu osteoporoză avansată, care este situată în partea medie a coloanei vertebrale dorsale. Cifoza în spondilartrite este situată în partea înaltă a rahisului dorsal.

De asemenea, modificările vertebrale din spondilartrite trebuie deosebite de boala Scheuermann, întâlnită la adolescent şi adult; aceasta se caracterizează printr-o cifoză dorsală joasă, pensare discală anterioară şi neregularitate a platourilor vertebrale, cu apariţia vertebrelor cuneiforme şi a herniilor intraspongioase (nodulii Schmorl), dar cu articulaţii sacroiliace normale.

– *Afectarea tegumentelor, mucoaselor, intestinului şi ochiului* este semnalată frecvent în cazul bolnavilor cu spondilartrite seronegative; mai rar sunt afectate aorta, valvele sigmoide aortice şi plămânul.

Manifestările extravertebrale şi extraarticulare nu sunt specifice unei anumite boli, unele dintre ele fiind comune mai multor spondiartrite seronegative, existând deci unele suprapuneri. Astfel, leziunile cutanate din psoriazis sunt uneori greu de diferenţiat de cele ale AR. Ulceraţiile bucale şi genitale sunt întâlnite în AR, ca şi în sindromul Behçet. Afectarea colonică este comună colitei ulceroase, bolii Crohn şi sindromului Behçet. Irita este întâlnită în sindromul Behçet, în AR, în spondilita anchilozantă. Afectarea aortică se întâlneşte în spondilita anchilozantă, dar şi în AR.

– *Frecvenţa mare a entezopatiilor* constituie o altă caracteristică a spondilartritelor seronegative. Prin enteză se înţelege, din punct de vedere anatomic, inserţia pe os a tendoanelor, ligamentelor şi capsulei articulare.

Cele mai frecvente entezopatii sunt: entezita calcaneană la nivelul inserţiei tendonului ahilian şi aponevrozei plantare (care reprezintă aproximativ jumătate din totalitatea entezopatiilor, fiind responsabilă de prezenţa talalgiilor), entezita tuberozităţii tibiale anterioare a genunchiului, entezopatia rotuliană, entezopatia trohanteriană, entezopatia oleocraniană, entezopatia scapulohumerală (umăr şi spina omoplatului).

Subiectiv, entezopatia se manifestă prin durere la nivelul inserţiei tendinoase, spontană, accentuată la mişcări. De asemenea, se poate constata uneori o tumefacţie la nivelul inserţiei şi o îngroşare a tendonului de vecinătate.

Examenul radiologic evidenţiază atât imagini de periostită erozivă, cât şi imagini de periostită proliferativă, exostozantă.

Entezopatiile din spondilartritele seronegative sunt rebele la tratament.

Agregarea familială remarcată în spondilartritele seronegative, se consideră a fi datorită, în special factorilor ereditari, fără a putea fi exclusă acţiunea factorilor de mediu.

Rolul predispoziţiei, în apariţia spondiartritelor seronegative a fost fundamentat pe observaţia că aceşti bolnavi aparţin predominant anumitor grupe antigenice de histocompatibilitate. Astfel 10-20% din indivizii HLA B27 pozitivi dezvoltă spondilită anchilozantă în prezenţa unor factori de mediu necunoscuţi.

Studiile epidemiologice demonstrează că mai mult de 95% dintre pacienţii cu spondilită anchilozantă sunt HLA B27 pozitivi, aproximativ 80% din pacienţi cu AR sunt HLA B27 pozitivi şi numai 50% din purtătorii de artropatie psoriazică şi spondilită enteropatică aparţin grupului de histocompatibilitate HLA B27.

Grupul European pentru studiul spondilartropatiilor a introdus recent noi criterii de clasificare pentru încadrare în grupul spondilartritelor. Acestea sunt:

– Durerea vertebrală inflamatorie *sau*

– Sinovita (asimetrică predominent la membrele inferioare) şi unul din următoarele elemente: istoric familial pozitiv, psoriazis, boala inflamatorie intestinală, durere fesieră alternantă, entesopatie (sensibilitate 77%, specificitate 89%). La acestea se adaugă sacroileita (sensibilitate 86%, specificitate 87%).

SPONDILITA ANCHILOZANTĂ

Definiţie. Spondilita anchilozantă (SA) este o boală inflamatorie cronică, de obicei evolutivă, care afectează atât scheletul axial, cât şi articulaţiile periferice. Deoarece afectarea articulaţiilor sacroiliace poate fi apreciată ca o regulă, cu rare excepţii, boala mai poate fi definită ca o sacroileită simptomatică.

Spondilita anchilozantă face parte din grupul spondilartritelor seronegative, reprezentând prototipul acestora.

Epidemiologie. Prevalenţa SA este diferit apreciată în ultimele două decenii, de când s-a realizat depistarea activă a bolii, sprijinită în mare parte şi pe determinarea apartenenţei la grupul de histocompatibilitate HLA B27. În timp ce înainte se considera a fi o boală rară, în prezent este cunoscut că are o prevalenţă comparabilă cu aceea a PR (până la 1%). Distribuţia spondilitei anchilozante urmează frecvenţa în populaţie a antigenului HLA B27.

Tot prin depistare activă s-a demonstrat că SA nu numai că nu este o boală rară în general, dar nici măcar pentru femei nu este valabilă această afirmaţie. Astfel, raportul bărbaţi/femei de ordinul 10/1 din trecut s-a redus mult, ajungând la 2,5/1 (Calin, 1992). Boala este mai rar diagnosticată la femei, pentru că medicii au încă o reţinere în diagnosticarea bolii, considerând-o a fi rară la femei. O altă cauză de diagnosticare insuficientă ar fi faptul că femeile fac forme uşoare de spondilită, precum şi afectarea frecventă a articulaţiilor periferice, care pretează la confuzia cu PR seronegativă. Vârsta tânără este mai des afectată (între 15 şi 30 de ani), cu un maximum în decada a treia; spondilita anchilozantă este foarte rară atât înaintea vârstei de 15 ani, cât şi după 50 de ani

ETIOPATOGENIE

Etiologia SA nu este cunoscută. Numeroase studii au relevat intervenţia *Klebsiellei, a Plasmidiilor*, precum şi a altor materiale genetice extracromozomiale, care provin din bacili enterici gramnegativi. Aceşti factori de mediu, mai mult sau mai puţin cunoscuţi, interferează cu factorul genetic în patogenia SA.

Predispoziţia genetică este cunoscută de multă vreme, statisticile demonstrând agravarea familială a bolii: spondilita este de 30 de ori mai frecventă printre rudele bolnavilor, decât în lotul martor. Un argument suplimentar s-a obţinut prin demonstrarea unei strânse asocieri între SA şi antigenul HLA B27. S-a constatat că bolnavii cu SA aparţin în proporţie de 95% grupului de histocompatibilitate HLA B27. Intervenţia factorului ereditar a fost demonstrată de studiile care arată că 10-20% din indivizii HLA B27 pozitivi dezvoltă SA, în prezenţa anumitor factori de mediu. De asemenea se ştie că riscul pentru rudele HLA B27 pozitive ale bolnavilor cu SA HLA B27 pozitivi este cuprins între 25-50%. Ag HLA B27 are 8 alele diferite (subtipuri)

denumite B 2701-B 2708. Subtipul B 2705 este subtipul major de B27. El este prezent la 85-90% din persoanele albe B27 pozitive. B 2701 şi B 2702 sunt prezente la populaţiile caucaziene. B 2703 a fost găsit numai la negrii africani şi americani. Cel puţin 5 din aceste subtipuri (B 2701, B 2702, B 2704, B 2705 şi B 2707) sunt cunoscute în asociere cu spondilita anchilozantă.

Nu este cunoscută relaţia între antigenul HLA B27 şi SA. S-au emis trei ipoteze (Calin):

1. Antigenul HLA B27 acţionează ca receptor pentru agentul infecţios.
2. Antigenul HLA B27 este marker pentru o genă cu rol în răspunsul imun, fapt ce determină susceptibilitatea organismului la factorul declanşant din mediu.
3. Antigenul HLA B27 determină toleranţă faţă de antigenele străine. cu care reacţionează încrucişat.

În studiile recente s-a constatat faptul că există o influenţă notabilă a prezenţei antigenului HLA B27 asupra simptomatologiei, evoluţiei şi prognosticului bolii. Astfel, unele manifestări extraarticulare (iridociclita şi afectarea aortei) apar în mod particular la bolnavii HLA B27 pozitivi. Pacienţii cu sacroileită sunt HLA B27 pozitivi, în vreme ce, cei cu artrite periferice, fără sacroileită, sunt HLA B27 negativi, fapt ce sugerează diferenţe patogenice pentru sacroileite şi pentru artrite periferice.

Deşi **perturbările imunologice** au fost contestate, ca având rol important în patogenia bolii, studiile recente au demonstrat numeroase perturbări imunologice, care ar putea avea un rol patogenic. Numeroase cercetări au urmărit activitatea limfocitelor T citotoxice în prezenţa *Klebsiellei*, demonstrând perturbarea imunităţii celulare. S-a sugerat că bacteriile gramnegative. precum Klebsiella, posedă antigene care se aseamănă antigenului HLA B27 şi dau naştere la anticorpi cross-reactanţi care vor lega celulele HLA B27 pozitive, determinând manifestări clinice de spondilită anchilozantă. Din acest punct de vedere SA poate fi considerată ca stadiul final al episoadelor repetate de artrită reactivă la Klebsiella. Unele studii sugerează că aceste bacterii furnizează un peptid format din 9 aminoacizi, antigenic, care se leagă de celulele HLA B27. Este posibil ca indivizii HLA B27 pozitivi cu variatele subtipuri HLA B27 să difere în capacitatea lor de a prezenta peptidele la LT, citotoxice autoreactive.

În apariţia SA este cunoscută **influenţa forţelor mecanice a traumelor fizice**. Forţele mecanice, atât cele profesionale, cât şi cele sportive, pot determina localizarea entezitei. În cazul bolnavilor, care prin profesiunea lor sunt obligaţi să menţină ortostatismul prelungit sau să circule mult pe jos, eventual cu greutăţi în mâini, entezitele se localizează la nivelul calcaneului. antepiciorului sau genunchilor. Dimpotrivă, cei ce folosesc în cursul activităţii cu precădere membrele superioare, vor prezenta mai ales entezită la nivelul umărului şi pumnului. În afară de efectul acţiunii cronice a acestor forţe mecanice, este cunoscut rolul declanşator al traumei fizice la debut. mai ales al afectării periferice.

MORFOPATOLOGIE

Morfopatologia SA nu este foarte bine cunoscută, deoarece examenele necroptice reflectă numai stadiile tardive ale proceselor patologice. Spre deosebire de ceea ce se întâmplă în PR, în care pe primul plan se găseşte sinovita, în SA, *mediul principal al modificărilor patogenice îl constituie inserţia tendoanelor, ligamentelor şi capsulelor pe os (enthesis). Entezita* este *iniţial distructivă* şi apoi *osifiantă*. Osul pe care se inseră entezele este la început distrus şi înlocuit cu ţesut conjunctiv lax, care conţine infiltrat limfoplasmocitar şi are drept corespondent radiologic eroziunea osoasă. Reparaţia se face prin osificare cicatriceală. Entezita osifiantă se poate localiza în toate nivelele. Biopsia articulaţiei sacroiliace la debutul spondilitei anchilozante evidenţiază leziuni comparabile cu cele din entezele inflamate, motiv pentru care, sacroileita este interpretată ca o inflamaţie a entezelor, foarte numeroase la acest nivel. Entezita osifiantă se poate localiza practic la toate nivelele. Astfel, s-au găsit entezite osifiante la creasta iliacă, marele şi micul trohanter, capul femural, condilii femurali, rotulă, tuberozitatea tibială anterioară, apofizele articulare transverse şi spinoase etc. *Sindesmofitele* rezultă din osificarea cicatriceală a legăturii dintre fibrele periferice ale inelului fibros al discului intervertebral şi fibrele profunde ale ligamentelor vertebrale. Prin acelaşi mecanism se explică şi sinostoza articulaţiilor fibrocartilaginoase, ca simfiza pubiană, articulaţia manubriosternală, precum şi a articulaţiilor interapofizare. Tot prin entezită se poate explica şi calcaneita bilaterală. Eroziunea juxtadiscală a marginii vertebrale anterioare, face să dispară concavitatea anterioară normală a corpului vertebral, astfel încât vertebra capătă aspectul „pătrat" pe radiografia de profil. La nivelul articulaţiilor periferice se poate găsi şi inflamaţia sinovialei. *Sinovita* din SA seamănă cu cea din poliartrita reumatoidă, dar prezintă şi unele particularităţi: absenţa proliferării viloase, atrofia stratului bordant, discreţia infiltratului limfoplasmocitar, îngroşarea pereţilor vasculari, importanţa fibrozei.

În spondilita anchilozantă importanţa entezitei este cu mult mai mare decât a sinovitei, motiv pentru care boala poate fi interpretată ca o *polientezită osifiantă*.

TABLOU CLINIC

Debutul. Boala afectează adolescentul sau adultul tânăr, înaintea vârstei de 40 de ani. *Debutul poate fi de tip central*, manifestându-se prin *dureri lombosacrate, de tip periferic*, prin afectarea articulaţiilor periferice, sau *mixt*, având concomitent ambele localizări. Durerile lombosacrate au caracter inflamator, apar în timpul nopţii, mai ales în a doua jumătate a nopţii, trezind bolnavul din somn. Dimineaţa, la sculare, durerile sunt prezente şi se însoţesc de redoare matinală pronunţată şi prelungită de peste o oră. Durerile se amelioreazã după mişcări. Durerile lombosacrate pot iradia pe faţa posterioară a

coapsei alternând de o parte şi de alta, realizând sciatica „în basculă" sau sciatica bilaterală. Durata perioadei dureroase în SA este mare, de obicei peste 3 luni.

Rareori pot fi prezente de la început dureri toracice, mai intense noaptea, cu iradiere pe traiectul nervilor intercostali sau o redoare dureroasă a gâtului, regiunile sacroiliace şi dorsolombare ale bolnavului fiind puţin sau deloc dureroase.

O altă formă de debut poate fi *afectarea articulaţiilor periferice*, care este întâlnită la aproximativ un sfert din bolnavi (aşa-zisa formă „scandinavă" de spondilită); este vorba de o oligoartrită subacută sau cronică, asimetrică, care afectează predominent articulaţiile membrelor inferioare (mai des artrita genunchiului, artrita coxofemurală şi artrita tibiotarsiană), dar nu reprezintă excepţii nici afectarea articulaţiilor membrelor superioare. Încă de la debut afectarea entezelor poate sugera diagnosticul. Mai frecventă este descrisă tendinita achiliană şi fasciita plantară, dar este posibil ca entezitele să fie mai frecvente, putându-se confunda cu afectarea articulaţiilor din vecinătate.

Debutul concomitent, central şi periferic, este întâlnit la mai mult de un sfert din bolnavi.

Manifestările extraarticulare pot constitui începutul unei SA, în special sub forma unei irite.

Manifestările generale pot fi prezente de la debut: stare subfebrilă, inapetenţă, pierdere în greutate, fatigabilitate.

La examenul obiectiv se constată modificări minime, întrucât redoarea vertebrală matinală, descrisă de bolnavi, poate lipsi în timpul examenului. Pot fi prezente o discretă redoare a mobilităţii coloanei vertebrale lombare, mai ales a mişcărilor de flexie laterală şi o reducere a expansiunii toracice.

Perioada de stare. În perioada de stare durerile şi modificările vertebrale au o evoluţie ascendentă de la nivelul articulaţiilor sacroiliace spre coloana lombară, dorsală şi cervicală; foarte rar debutul poate fi la nivel cervical, cu o evoluţie descendentă.

În cazul evoluţiei obişnuite, se pot distinge patru stadii: stadiul sacroiliac, lombar, dorsal şi cervical.

Stadiul sacroiliac se caracterizează prin dureri fesiere superointerne; durerile iradiază pe sciatic, sunt în basculă sau bilaterale şi nu depăşesc niciodată spaţiul popliteu. Examenul obiectiv revelează o suferinţă a articulaţiilor sacroiliace: durere la îndepărtarea sau la apropierea crestelor iliace, la hiperextensia şoldului, la exercitarea unei presiuni la nivelul lor.

Stadiul lombar se manifestă prin dureri lombare sau lombosacrate, uneori cu iradieri sciatice şi printr-o redoare progresivă a rahisului lombar. La examenul obiectiv se constată ştergerea lordozei lombare fiziologice (rectitudinea coloanei lombare) şi reducerea mobilităţii acestui segment. Mobilitatea coloanei vertebrale poate fi limitată chiar în lipsa durerilor. De regulă sunt reduse atât mişcările de flexie anterioară, cât şi cele de flexie laterală. Aceste modificări pot fi cuantificate prin măsurarea distanţei degete-sol şi testul Schober.

Distanţa degete-sol se măsoară sugerând bolnavului să facă flexie ventrală axială a coloanei lombare, cu genunchii în extensie; în cazul subiectului normal, distanţa dintre vârful degetelor şi sol este zero; dacă flexia anterioară a coloanei vertebrale este limitată, distanţa degete-sol creşte.

Testul Schober constituie o manevră mai fidelă de apreciere a reducerii mobilităţii coloanei lombare. Testul constă în fixarea pe linia mediană a unui punct la joncţiunea lombosacrată şi un al doilea punct la 10 cm superior de acesta. Apoi se recomandă bolnavului să execute o flexie maximă a coloanei lombare. La individul normal distanţa dintre cele două puncte creşte cu mai mult de 5 cm; în cazul unor suferinţe ale coloanei lombare, distanţa rămâne nemodificată sau creşte cu mai puţin de 5 cm.

Examenul obiectiv poate evidenţia de asemenea o sensibilitate la percuţia apofizelor spinoase lombare.

Stadiul dorsal devine manifest de obicei după cel lombar; bolnavii acuză dureri dorsale, dureri toracice inferioare sau toracoabdominale şi limitarea expansiunii toracelui, în cursul mişcărilor respiratorii ample. În producerea durerilor toracice inspiratorii, un rol important îl joacă afectarea atât a articulaţiilor costovertebrale şi a celei manubriosternale, cât şi a joncţiunilor osteocondrale şi a articulaţiilor sternoclaviculare. Limitarea expansiunii toracice determină grade variate de dispnee, consecinţă a disfuncţiei ventilatorii de tip restrictiv generată de rigiditatea cuştii toracice. Această modificare poate fi cuantificată prin calcularea expansiunii toracice, măsurându-se circumferinţa toracelui, în dreptul mameloanelor, deasupra şi dedesubtul lor (circumferinţa medie superioară şi inferioară), atât în expir cât şi în inspir.

În evoluţia afectării vertebrale apare cifoza, localizată mai ales în jumătatea superioară a coloanei dorsale.

Stadiul cervical este ultimul stadiu în cadrul evoluţiei ascendente a bolii. Sunt prezente dureri cervicale, redoare şi uneori contractură musculară (torticolis). Afectarea coloanei cervicale poate fi apreciată măsurându-se distanţa occiput-perete şi bărbie-stern. Distanţa occiput-perete se măsoară plasând bolnavul cu spatele, regiunea fesieră şi călcâiele atingând planul vertical; distanţa dintre occiput şi perete, creşte în cazul redorii în flexia anterioară a coloanei cervicale. Distanţa bărbie-stern este în mod normal zero; ea creşte în caz de rigiditate a coloanei vertebrale cervicale. Musculatura cervicală, iniţial spastică, cu timpul se atrofiază. Durerile pot iradia din regiunea cervicală către extremitatea cefalică sau către membrele superioare.

Manifestările articulare periferice pot constitui o modalitate de debut, dar pot apărea şi în cursul evoluţiei bolii, pe care o fac mai invalidantă, mai ales că sunt afectate articulaţiile coxofemurale şi tibiotarsiene. În cursul perioadelor evolutive pot apărea manifestări generale: astenie, pierdere în greutate, mai rar febră.

Stadiul avansat. Spondilita anchilozantă evoluează în pusee, între care există perioade de remisiune, de durată variabilă. *În formele medii, coloana* vertebrală îşi pierde complet mobilitatea în aproximativ 20 de ani.

După 10 ani de evoluţie, coloana cervicală nu este afectată decât la 50% din bolnavi. La unii bolnavi evoluţia este mai lentă, suferinţa rămânând locali-

zată vreme îndelungată la nivelul articulaţiilor sacro-iliace şi coloanei lombare; alţii, însă au forme rapid evolutive, care duc la rigiditatea întregii coloane vertebrale în 1-2 ani.

În stadiul avansat, în lipsa unui tratament corespunzător, bolnavul are aspectul unei „marionete de lemn", cu coloana vertebrală rigidă, transformată într-un bloc, cu ştergerea lordozei lombare, cifoză dorsală superioară, proiecţie anterioară a coloanei cervicale şi cu genunchii şi şoldurile flectate.

Manifestările extrascheletice. Spondilita anchilozantă poate prezenta determinări oculare, cardiovasculare, pulmonare, neurologice etc.

Afectarea oculară este frecventă. Irita întâlnită atât ca primă manifestare, cât şi ca manifestare ce apare în cursul evoluţiei bolii; în general este unilaterală, se vindecă fără sechele, dar poate recidiva la acelaşi ochi sau de partea opusă. Irita este întâlnită la 10-20% dintre bolnavi. Apariţia iritei şi a recidivelor sale nu se corelează cu severitatea afectării vertebrale; ea este mai frecventă la bolnavii cu manifestări articulare periferice şi la cei cu infecţii uretrale în antecedente. Uveita se dezvoltă la 40% din pacienţi şi se întâlneşte mai ales în spondilitele cu HLA B27 pozitiv. Ea nu este corelată cu severitatea spondilitei şi de obicei se autolimitează.

Afectarea cardiovasculară întâlnită la 3,5-10% din bolnavi se poate manifesta prin insuficienţă aortică, cardiomegalie, crize de angină pectorală, tulburări de conducere. Modificarea histologică majoră este reprezentată de aortita inflamatorie, care determină insuficienţa sigmoidelor aortice.

Afectarea pulmonară apare în forma severă a SA şi se manifestă prin procese infiltrative şi fibroase la nivelul lobilor superiori, mimând tuberculoza. Fibroza pulmonară este uneori silenţioasă clinic, dar se poate manifesta prin tuse, expectoraţie şi dispnee. Uneori în parenchimul pulmonar pot apărea chisturi, care se suprainfectează cu germeni sau fungi. Ventilaţia este obişnuit menţinută prin mişcările diafragmului, în ciuda rigidităţii cutiei toracice.

Amiloidoza, similară celei întâlnite în PR, poate apărea în cursul evoluţiei bolii.

Afectarea renală este rară. În contrast cu pacienţii cu PR la cei cu SA funcţia glomerulară renală este aparent nemodificată, deşi anatomopatologic se pot găsi uneori modificări.

Manifestările neurologice constau în apariţia sindromului de coadă de cal, caracterizat prin incontinenţă urinară, impotenţă sexuală, hipoestezie perineală, abolirea reflexelor achiliene.

INVESTIGAŢII DE LABORATOR

Examenul radiologic. Examenul radiologic al bazinului şi coloanei vertebrale, efectuat în cazul suspiciunii de SA, reprezintă un mijloc extrem de util pentru diagnosticul precoce. Radiografia bazinului pentru articulaţiile sacroiliace şi radiografia joncţiunii dorso-lombare pot evidenţia modificări caracteristice încă din primele stadii ale bolii. De asemenea, modificări caracteristice pot apărea şi la nivelul articulaţiei pubiene şi manubriosternale.

Alte modificări, descrise clasic (coloana „de bambus") sunt semne de boală avansată.

Radiografia de bazin pentru articulaţiile sacroiliace evidenţiază sacroileita bilaterală, semn radiologic de SA. În evoluţia artritei sacroiliace, din punct de vedere radiologic se pot identifica 3 stadii:

– *stadiul I:* datorită resorbţiei osoase subcondrale a ambelor versante osoase (iliac şi sacrat), contururile osoase apar şterse, iar spaţiul articular pare lărgit (aşa-zisa pseudolărgire a spaţiului articular); lărgirea poate fi regulată sau neregulată, uneori moniliformă;

– *stadiul II:* prin osteoscleroză periarticulară apare o osteocondensare, o creştere a opacităţii osoase, pe ambele versante iliac şi sacrat; osteoscleroza face mai vizibile eroziunile radiotransparente preexistente. Interliniul articular este diminuat şi versantele osoase par zimţate (aspect „marginea de timbru poştal" semnul de Sèze);

– *stadiul III:* datorită numeroaselor punţi osoase, care se formează între cele 2 versante, interliniul sacroiliac dispare, constituindu-se o anchiloză osoasă. Interpretarea sacroileitei radiologice în stadiile precoce este dificilă mai ales la adolescenţi. Deşi rară, există totuşi SA fără sacroileită.

Radiografia coloanei vertebrale. Radiografia de faţă şi profil a joncţiunii dorsolombare evidenţiază *osificări subligamentare* mai frecvente la nivelul vertebrelor D 11, D 12, L 1 şi L 2 („osteofitul debutant"). Pe radiografia de faţă, aceste osificări apar sub forma unor mici spiculi, care coboară vertical de la un corp vertebral la altul. Osificarea incompletă dă imagini de „stalactite" şi „stalagmite", iar osificarea subligamentară completă (calcificarea porţiunii periferice a inelului fibros al discului intervertebral) realizează *aspectul de sindesmofite,* adevărate punţi între două corpuri vertebrale vecine. Sindesmofitele din spondilita anchilozantă se deosebesc de osteofitele din spondiloză prin fineţea lor, prin dezvoltarea lor verticală, longitudinală, prin continuitatea perfectă de la un capăt la altul al spaţiului intervertebral; osteofitele se caracterizează prin aspectul lor grosolan, prin dezvoltarea lor transversală şi prin faptul că, deşi merg unul către altul (plecând de la nivelul a două corpuri vertebrale vecine), în general nu fuzionează.

Rectitudinea coloanei lombare, evidenţiată pe radiografia de profil, poate fi remarcată în perioada iniţială a SA. Semnul Romanus este un semn radiologic relativ precoce; el constă în aspectul pătrat al vertebrei, la radiografia de profil (aspect produs de eroziunea unghiurilor vertebrale anterioare superior şi inferior) cu lipsa concavităţii obişnuite a conturului vertebral anterior.

În studiile evoluate ale SA modificările radiologice sunt mai importante, dar utilitatea lor este mai mică pentru diagnostic, acesta putând fi formulat chiar numai pe baza examenului clinic.

Generalizarea sindesmofitelor, cu formarea de punţi la nivelul unui număr important de discuri intervertebrale, realizează clasicul aspect de *coloană în „trestie de bambus". Hipertransparenţa corpilor vertebrali* traduce procesul de osteoporoză, care poate fi uneori accentuată chiar de la început, dar care de obicei se intensifică pe măsura trecerii anilor.

Afectarea articulaţiilor interapofizare se traduce prin pensarea interliniului articular.

Calcificarea ligamentului interspinos măreşte rigiditatea coloanei vertebrale. Distrugerea unui disc intervertebral şi a platourilor vertebrale adiacente (un veritabil proces de spondilodiscită) poate complica evoluţia unei spondilite, determinând *angulaţii importante ale coloanei vertebrale* şi favorizând apariţia fracturilor, chiar după traumatisme minime.

Leziunile erozive şi proliferările osoase de tip osteofitic pot interesa calcaneul, ramurile pelvine, creasta iliacă, marele trohanter, zonele afectate prezentând neregularităţi ale suprafeţelor osoase. *Coxita* din spondilita anchilozantă se caracterizează prin pensarea interliniului articular, prin demineralizarea osoasă difuză a marginilor articulare şi prin neregularităţi ale contururilor osoase; ea poate evolua către anchiloză osoasă. Modificări similare sacroileitei pot fi văzute la *nivelul simfizei pubiene şi articulaţiei manubriosternale*.

Scintigrafia osteoarticulară. Scintigrafia osteoarticulară (efectuată cu stronţiu sau cu techneţiu) evidenţiază afectarea articulaţiilor sacroiliace (printr-o hipercaptare a radiotrasorului) înaintea apariţiei modificărilor radiologice. Focarul de hiperfixaţie din faza distructivă dispare în faza de vindecare locală, pentru ca să reapară cu ocazia unui nou puseu de inflamaţie. Astfel, aspectul scintigrafic poate reprezenta un criteriu de evoluţie a bolii. În privinţa interpretării aspectului scintigrafic nu sunt dificultăţi în cazul atingerii unilaterale, dar reale probleme pune afectarea bilaterală a articulaţiilor sacroiliace, care de altfel este şi mai frecventă. Interpretarea dificilă derivă din faptul că în mod normal se poate găsi o hipercaptare la nivelul articulaţiilor, mai ales la tineri. Aspectul scintigrafic va fi mai uşor interpretat în contextul unei scintigrame a corpului în întregime, care evidenţiază şi alte focare de hiperfixare la nivelul entezelor.

Extrem de utilă pentru diagnosticul precoce al entezitei este **tomodensitometria**; cu ajutorul acestei metode a fost demonstrat că osificarea capsulo-ligamentară precedă sinostoza articulaţiilor sacroiliace şi interapofizare.

Investigaţii biologice. Examenul hematologic evidenţiază o moderată anemie normocromă, normocitară şi un număr de leucocite normal sau moderat crescut. VSH este accelerată, la 30-50 mm/oră în timpul puseelor evolutive şi tinde să revină către normal în perioadele de remisiune. Valorile VSH se corelează totdeauna cu activitatea bolii şi la 20% din bolnavii cu forme blânde de spondilită, VSH poate fi normală. Celelalte teste de inflamaţie pot fi la rândul lor modificate: electroforeza proteinelor serice evidenţiază o hiperalfa-2-globulinemie (alături de hipergammaglobulinemie); proteina C reactivă este prezentă, fibrinogenul este crescut.

Creşterea concentraţiei de imunoglobulină A (IgA) şi prezenţa complexelor imune sugerează dezordinile imunologice.

Testele de depistare a factorului reumatoid (testul Waaler-Rose şi testul fixării latexului) sunt negative; mica proporţie de teste pozitive (4%) este similară cu cea întâlnită la subiecţii sănătoşi.

Fosfataza alcalină serică este crescută în ser la 50% din bolnavi, probabil ca urmare a interesării ţesutului osos în diversele procese patologice.

Creatinfosfokinaza serică este crescută, din motive până în prezent neprecizate.

Antigenul HLA B27 este prezent la 90-95% din bolnavii cu SA. Antigenul HLA B27 are valoare deosebită în diagnosticul precoce, în formele fruste sau atipice, cu simptomatologie discretă sau chiar absentă. Evident nu toţi subiecţii care aparţin grupului de histocompatibilitate HLA B27 au spondilită, ci numai 20%. Căutarea antigenului HLA B27 este inutilă când diagnosticul clinico-radiologic al SA este evident. Deci determinarea antigenului HLA B27 nu poate şi nici nu trebuie să fie utilizată de rutină, datorită limitelor sale: preţ de cost foarte ridicat, faptul că este prezent şi la persoane sănătoase în procent de 10% din populaţie şi este absent la o parte din bolnavii cu spondilită anchilozantă în procent de 5-10%. Astfel, la pacienţii cu antigen HLA B27 pozitiv, dacă examenul radiologic nu ne evidenţiază sacroileita, nu se poate diagnostica spondilita anchilozantă.

Examenul lichidului sinovial şi biopsia sinovială nu au nimic specific.

FORME CLINICE

Spondilita anchilozantă la femei. În ultimele decenii, prin depistare activă s-a demonstrat că SA nu este rară la femei. Studiile epidemiologice recente, în cadrul cărora este mai bine diagnosticată SA la femei, evidenţiază că raportul bărbaţi/femei, de ordinul 10/1 din trecut, nu mai corespunde realităţii, el ajungând la 2,5/1, după unii autori. Lucrări recente duc la concluzia că SA nu este foarte rară la femei, dar este mai rar diagnosticată, din cauza formelor uşoare, uneori asimptomatice sau atipice şi din cauza faptului că diagnosticul este rareori evocat. Caracteristică pentru SA la femei ar fi: afectarea mai frecventă a articulaţiilor periferice, atât la debut cât şi în evoluţie; progresiunea bolii mai lentă şi afectarea vertebrală mai puţin severă; interesarea relativ comună a coloanei cervicale şi a simfizei pubiene.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul de spondilită anchilozantă în fazele iniţiale ale bolii depinde de elementele de istoric ale bolii, precum şi de un examen fizic foarte atent. De o mare importanţă pentru diagnostic sunt: 1. prezenţa durerii lombare de tip inflamator şi a redorii coloanei; 2. un istoric familial pozitiv pentru spondilita anchilozantă. Ulterior se folosesc şi alte date clinice şi paraclinice.

Diagnosticul pozitiv. Pentru codificarea diagnosticului de SA au fost elaborate de-a lungul timpului mai multe criterii (Roma 1961, New York, 1966). În prezent, pentru diagnosticul SA se folosesc criteriile New York, modificate.

a) *Criterii clinice:*

1. Durere lombosacrată şi redoare cu o durată de peste 3 luni, ameliorată de exerciţiu şi neuşurată de repaus.

2. Limitarea mişcării coloanei lombare în planul sagital şi frontal.
3. Limitarea expansiunii toracice (corectată în funcţie de vârstă şi sex).

b) *Criterii radiologice*

1. Sacroileită bilaterală, chiar şi în stadiu precoce.
2. Sacroileită unilaterală numai în stadiu avansat.

Spondilita anchilozantă se diagnostichează pe oricare criteriu clinic, asociat cu sacroileită. De excepţie, se poate diagnostica SA fără secroileită. Există, de asemenea, sacroileita asimptomatică care nu poate fi evidenţiată decât dacă este corect explorată.

Diagnosticul diferenţial. Diagnosticul diferenţial al spondilitei anchilozante se face cu afecţiunile care se manifestă prin dureri vertebrale, dar şi cu cele ce se însoţesc de artrite periferice.

Spondiloza se poate elimina cu uşurinţă, deoarece se întâlneşte de obicei la persoane vârstnice (după decada a cincea); VSH este normală; lipsesc: febra, anemia şi simptomele generale; modificările radiologice sunt total diferite: articulaţiile sacroiliace sunt normale; osteofitele sunt exostoze, prelungesc marginile corpurilor vertebrale şi se extind orizontal, formând proeminenţe „în cioc de papagal".

Hiperostoza anchilozantă senilă (boala Forestier, Rotes-Querol) se caracterizează prin prezenţa a numeroase punţi osteofitice, ce realizează un aspect asemănător „coloanei de bambus" din SA; pe lângă aspectul mai grosolan al exostozelor din această boală, sunt de semnalat câteva elemente de diferenţiere: articulaţiile sacroiliace au aspect radiologic normal, articulaţiile interapofizare şi costovertebrale nu sunt interesate; VSH este normală; boala apare la indivizi de peste 50-60 de ani.

Boala Scheuermann (osteocondrita juvenilă, cifoza adolescentului) se caracterizează prin afectarea numai a coloanei dorsale, iar aspectul radiologic este caracteristic: corpii vertebrali sunt turtiţi anterior, discul intervertebral este micşorat, iar platourile vertebrale sunt neregulate, prin existenţa nodulilor Schmorl (hernii intraspongioase). Articulaţiile sacroiliace sunt normale.

Ileita condensată este o afecţiune caracterizată prin osteoscleroza osului iliac, în vecinătatea treimii inferioare a articulaţiilor sacroiliace; procesul poate fi bilateral, dar nu interesează şi versantul sacrat al articulaţiei.

Sciatica vertebrală determinată de hernia de disc, intră frecvent în discuţia diagnosticului diferenţial al SA. În favoarea sciaticii vertebrale pledează: absenţa antecedentelor eredocolaterale de SA; caracterul mecanic al durerii, debutul brusc declanşat de efort sau de mişcări bruşte, efectul agravant al exerciţiului şi efectul favorabil al repausului asupra durerii; redoarea matinală minoră, de scurtă durată sau chiar absentă; durata perioadei dureroase este scurtă; elongaţia sciaticului este dureroasă, sciatica este întotdeauna unilaterală şi iradiază până la extremitatea membrului inferior, reflexele osteotendinoase pot fi modificate, examenul obiectiv al coloanei vertebrale evidenţiază frecvent o scolioză; sunt limitate exclusiv mişcările în plan sagital.

Spondilodiscita atât cea de etiologie tuberculoasă (morb Pott) cât şi cea determinată de germeni banali necesită diferenţierea de SA; se caracterizează

prin durere localizată la un anumit segment al coloanei vertebrale, iar radiografia în dinamică evidenţiază modificări importante la scurt interval.

Neoplasmele coloanei vertebrale (primitive şi secundare) determină modificări radiologice caracteristice.

Poliartrita reumatoidă seronegativă se poate confunda, mai ales, cu forma periferică sau mixtă a SA. În poliartrita reumatoidă, artrita este simetrică şi interesează atât articulaţiile mici, cât şi cele mari ale membrelor superioare şi inferioare; afectarea articulaţiilor sacroiliace este excepţională, iar în cazul determinărilor vertebrale poate fi prins numai segmentul cervical; nodulii reumatoizi sunt frecvenţi; de asemenea, afectarea ochilor şi plămânilor este diferită în cele două boli.

EVOLUŢIE ŞI COMPLICAŢII

Evoluţia SA este ondulantă, cu pusee de activitate, alternate cu perioade de remisiune.

Evoluţia, progresivă în lipsa tratamentului, determină modificări vertebrale importante, însoţite de instalarea unei rigidităţi complete în 10-20 ani, uneori într-o perioadă mai lungă de timp (formele benigne), alteori mult mai repede (formele rapid evolutive, numite şi maligne care reprezintă 5% din totalitatea bolnavilor).

În cursul evoluţiei pot apărea câteva complicaţii redutabile: amiloidoză renală, insuficienţă cardiacă şi/sau tulburări de conducere, infecţii respiratorii, insuficienţă respiratorie prin disfuncţie ventilatorie restrictivă.

Evoluţia poate fi frânată printr-un tratament adecvat, perseverent.

TRATAMENT

Deşi până în prezent nu există un tratament specific al SA, măsurile care se adoptă urmăresc să amelioreze simptomele bolii şi să prevină complicaţiile invalidante. Acest deziderat se poate realiza în condiţiile unui diagnostic precoce, urmat de un tratament corespunzător, cât mai aproape de debut.

Obiectivele tratamentului sunt: a) uşurarea durerii; b) diminuarea inflamaţiei; c) prevenirea complicaţiilor invalidante şi menţinerea posturii şi funcţiei normale a diferitelor articulaţii.

Principiile de tratament în spondilita anchilozantă:

a) Tratamentul nu vindecă

b) Diagnosticul precoce este foarte important

c) Educarea pacientului pentru a creşte complianţa

d) Folosirea corectă a medicaţiei antireumatice, în principal antiinflamatoare nesteroidiene

e) Continuitatea îngrijirii

f) Exerciţiile fizice zilnice sunt foarte importante

g) Somnul pe plan dur

h) Sporturi potrivite
i) Evitarea fumatului
j) Evitarea traumatismelor (osteoporoza vertebrală)
k) Psihoterapie de grup.

Schemele de tratament vor fi adaptate formei clinice, gradului de activitate al procesului inflamator, întinderii afectării vertebrale, afectării centurilor sau articulaţiilor periferice.

Tratamentul igieno-dietetic. Activitatea fizică este permisă în funcţie de forma clinică şi de stadiul bolii, în măsura în care nu apar dureri vertebrale. Durata repausului este şi ea variabilă. În formele uşoare sau moderate de boală se recomandă bolnavilor să păstreze repaus la pat 9-10 ore noaptea şi câteva ore în timpul zilei.

În formele severe de boală, se recomandă repaus la pat prelungit (şi în timpul zilei). Bolnavii se vor odihni pe paturi plane, tari, fără arcuri şi nu vor folosi perne (pentru a evita fixarea coloanei vertebrale în poziţia flectată).

Dieta trebuie să fie hipercalorică, cu vitamine din abundenţă; ea va fi hiposodată în cazul bolnavilor care fac tratament cu antiinflamatoare.

Tratamentul medicamentos. Medicamentele antiinflamatoare diminuă inflamaţia şi durerea şi permit bolnavilor să efectueze programul de kinetoterapie.

Indometacina reprezintă un medicament de primă alegere în tratamentul SA. Doza de atac este obişnuit de 75 mg/zi, dar poate creşte până la maximum 150 mg/zi. Ulcerul gastro-duodenal reprezintă una din contraindicaţiile tratamentului. Se foloseşte adesea un supozitor de indometacin de 50 mg, administrat seara la culcare, pentru preîntâmpinarea durerilor nocturne şi pentru diminuarea redorii matinale.

Fenilbutazona constituie medicamentul de elecţie în tratamentul SA. Ea are atât efect analgezic puternic, cât şi o activitate antiinflamatoare remarcabilă. Răspunsul la tratament este atât de prompt şi de puternic încât poate reprezenta o probă terapeutică: în lipsa unui răspuns favorabil, se impune revizuirea diagnosticului. Se foloseşte doza de atac de 300-400 mg pe zi timp de maximum 10 zile, apoi se continuă cu doza de întreţinere de 100-200 mg/zi. Tratamentul trebuie făcut cu foarte mare grijă, din cauza reacţiilor adverse (în unele ţări tratamentul se face numai în perioada internării în spital). Dintre efectele adverse, cele mai de temut sunt agranulocitoza şi anemia aplastică.

În afara fenilbutazonei se pot folosi alţi derivaţi de fenilbutazonă: Perclusone (Clofezonă), Tanderil (Oxifenbutazonă) sau Tomanol.

Tomanolul conţine, pe lângă fenilbutazonă, izopirină, substanţă care reduce efectele toxice ale fenilbutazonei. Tomanolul se prezintă sub formă de drajeuri, supozitoare şi fiole (o fiolă conţine 400 mg izopirină şi 240 mg fenilbutazonă). Doza de atac este de 1 fiolă pe zi, timp de o săptămână şi, apoi, intramuscular o fiolă la 2 zile, la 3 zile, până la 1 fiolă pe săptămână, ca tratament de întreţinere. Totuşi, tratamentul de preferat este indometacinul. Dacă acesta nu este tolerat poate fi înlocuit cu orice alt antiinflamator (diclofenac,

flurbiprofen, piroxicam, ibuprofen, ketoprofen etc.), dar efectele terapeutice ale acestor antiinflamatoare sunt ceva mai slabe.

În ultimii ani s-a folosit cu bune rezultate *sulfasalazina* 2-3 g/zi, cură prelungită în funcţie de răspunsul la tratament. Raţiunea pentru administrarea sulfasalazinei în SA este reprezentată de asocierea între boala inflamatorie intestinală şi spondilartrite ca şi descrierea leziunilor inflamatorii în intestinul pacienţilor cu spondilartrite. Medicaţia influenţează durata redorii matinale, severitatea ei şi concentraţiile serice de IgA. De asemenea, sulfasalazina reduce numărul recurenţelor de uveită acută.

Röntgenterapia. Aplicarea locală a röntgenterapiei la nivelul articulaţiilor sacroiliace, coxofemurale şi a segmentelor vertebrale afectate, are un net efect favorabil, pe durere şi redoare. Mult folosită în deceniile anterioare, indicaţiile în ultimii ani s-au restrâns, în special datorită reacţiilor secundare iradierii. În prezent radioterapia este rezervată numai bolnavilor cu forme evolutive de boală (eventual şi cu coxită), care prezintă contraindicaţii sau lipsă de răspuns la indometacin, fenilbutazonă sau la alte antiinflamatoare nesteroidiene. Se foloseşte doza maximă pe cură de 600-700 r. repartizate în mai multe şedinţe, aplicarea făcându-se la nivelul segmentelor celor mai afectate.

Tratamentul kinetoterapic şi balneofizical. Pentru prevenirea anchilozei în poziţii nefuncţionale, bolnavii vor fi educaţi să păstreze atât ziua cât şi noaptea o poziţie corespunzătoare pentru realizarea acestui deziderat.. De asemenea, are largă indicaţie kinetoterapia, cu scopul de a creşte tonusul muşchilor extensori, mai mult decât cel al flexorilor, pentru a contracara potenţialele diformităţi articulare. Pe lângă exerciţiile de extensie, hidroterapia are o largă utilizare. Înotul are o indicaţie specială în tratamentul spondilitei. În perioadele în care boala este stabilizată (în absenţa sindromului inflamator) sunt recomandate curele termale în staţiunile cu profil reumatologic, asociate cu fizioterapie.

În timpul verii se pot efectua cure heliomarine.

Tratamentul ortopedico-chirurgical. În cazul bolnavilor care prezintă tendinţă la deformări, se impun unele măsuri ortopedice printre care redresare progresivă prin repaus şi prin gipsuri corijate treptat.

La pacienţii care au ajuns la deformări ireversibile, se pune problema unor intervenţii chirurgicale corectoare. La cei cu coxită invalidantă se poate realiza proteză totală de şold, cu rezultate imediate excelente, dar cu rezultate tardive mai puţin bune (la 50% din bolnavi, după câţiva ani, se produc modificări periprotetice care reproduc anchiloza coxofemurală).

Tratamentul iritei se face cu hormoni corticoizi pe cale generală, asociat cu tratament local.

Tratamentul complex al SA impune realizarea unei colaborări multidisciplinare, între reumatolog, balneolog, fizioterapeut, ortoped şi eventual oftalmolog, pentru obţinerea unor rezultate optime.

ARTRITELE REACTIVE, SINDROMUL REITER-FIESSINGER-LEROY

Definiţie. Artritele reactive (AR) sunt artrite sterile, care apar în urma unei infecţii localizate extraarticular, la persoane cu predispoziţie genetică.

Artritele reactive sunt cunoscute şi sub denumirea de artrite reacţionale sau reumatism infecţios. Conceptul AR, alături de cel al spondilartritelor seronegative şi de cel al artropatiilor asociate cu HLA B27, au contribuit la progresele înregistrate în mai buna cunoaştere a reumatismelor inflamatoare cronice seronegative.

Sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy este o formă particulară de artrită reactivă şi reprezintă o treime din totalitatea acestora.

Epidemiologie. Frecvenţa reală a acestor artrite nu este cunoscută, dar este sigur că ele sunt mai frecvente decât sunt diagnosticate. Artritele reactive apar mai frecvent la tineri, între 18 şi 40 de ani, dar practic pot apărea la orice vârstă. La tinerii militari este cea mai frecventă artropatie inflamatoare. La bărbaţii sub 50 de ani incidenţa este egală cu a poliartritei reumatoide. Artrita postdizenterică cât şi cea posturetritică apare la 1-3% dintre cei cu asemenea afecţiuni. S-a observat o predominenţă la sexul masculin care în trecut realiza un raport de 25/1 între bărbaţi şi femei. În studiile recente, ca urmare a diagnosticării mai frecvente a artritelor reactive la femei, raportul a ajuns la 6/1 sau 5/1. Studiile epidemiologice evidenţiază prezenţa antigenului HLA B27 la 60-80% dintre bolnavi. Agregarea familială remarcată şi la AR ca şi în cazul SA, poate fi explicată atât prin factorul genetic, dar şi prin intervenţia factorilor de mediu.

ETIOLOGIE. PATOGENEZA

Etiologie. În apariţia artritelor reactive este cunoscut rolul agenţilor infecţioşi şi al terenului. Agenţii infecţioşi determină iniţial o infecţie enterală (tabelul IV) sau urogenitală (tabelul V), tabloul clinic de artrită declanşându-se după o perioadă de latenţă variabilă, de la câteva zile la câteva săptămâni.

Artritele reactive sunt declanşate de agenţi infecţioşi la indivizi susceptibili genetic. Predispoziţia genetică este evidentă, majoritatea AR apar la persoane care aparţin grupului de histocompatibilitate HLA B27, în proporţie de 60-80%. Această predispoziţie este confirmată şi de terenul familial; în familiile bolnavilor cu AR se remarcă prezenţa unor cazuri de SA, de iridociclită acută sau de altă afecţiune legată de gruparea antigenică HLA B27.

Patogeneza. Doi factori sunt cheie în patogeneza AR: agenţii infecţioşi şi antigenul HLA B27.

Rolul bacteriilor. Speciile bacteriene care induc AR sunt ilustrate în tabelele IV şi V. Ele au o caracteristică comună în capacitatea de a invada şi de a supravieţui în interiorul celulelor umane. La pacienţii cu AR, aceste bacterii sau fragmentele lor subcelulare persistă în organismul gazdei timp îndelungat şi pot fi detectate în celulele lichidului sinovial, biopsia sinovială şi monocitele din circulaţie.

TABELUL IV

Tipuri de infecţii asociate cu AR

Infecţii digestive
1. *Shigella*
   - *Flexneri* - cel mai frecvent
   - *Sonnei, Boydii, Dysenteriae* - rar
2. *Salmonella*
   - *Typhimurium* (la 60%) din cazuri
   - *Paratyphi, Enteritidis*
3. *Yersinia*
   - *Enterocolitica* - frecvent
   - *Pseudotuberculosis*
4. *Campylobacter*
   - *Jejuni*
   - *Fetus*
5. *Clostridium*
   - *Difficile*

TABELUL V

Infecţii genitale
1. *Chlamydia*
   - *Trachomatis*
   - *Psittaci*
2. *Ureaplasma*
   - *Urealyticum*
3. *Neisseria*
   - *Urealyticum*
4. *Streptococcus pyogenes*

RNA ribozomal şi AND-ul Chlamidiei au fost detectate în biopsia sinovială a pacienţilor cu artrita indusă de Chlamydia. Date similare nu au fost obţinute la pacienţii cu artrite induse de Yersinia.

Dovezi indirecte sugerează că bacteriile inductoare de AR persistă mult timp în organism deoarece anticorpii antibacterieni în serul pacienţilor cu artrită sunt prezenţi pentru perioade mai lungi la pacienţii cu artrită, faţă de cei care fac infecţia fără artrită.

Rolul B27. Deşi este acceptat faptul că mai mult decât o genă predispune la AR de departe gena HLA B27 este cea mai importantă. Importanţa HLA B27 este dovedită pe un model experimental animal. Şoarecii transgenici cu gena umană de β2-microglobulină şi un număr mare de copii ale genei HLA B27 fac artrită şi manifestări articulare de AR. Sunt observate de asemenea la aceştia inflamaţia intestinului ca şi modificări unghiale de tip psoriazic.

HLA B27 este un element cheie în dezvoltarea AR. Cu toate acestea el nu este strict obligator şi nu este nici unicul factor necesar pentru dezvoltarea bolii, fapt demonstrat în epidemiile cu bacterii cauzatoare de artrite; în aceste situaţii artritele se dezvoltă într-un procent mic de indivizi B27 infectaţi şi de asemenea există artrite reactive care se dezvoltă la indivizi fără HLA B27.

În ultimii ani, cercetările au fost orientate pe demonstrarea modului în care B27 predispune la artrite. Când vom înţelege acest mecanism vom afla şi de ce indivizii B27 negative fac AR.

Interrelaţia bacterie-HLA B27. Înainte de a se cunoaşte fiziologia HLA B27 în detaliu, s-a considerat că artrita ar fi indusă de o reactivitate serologică, încrucişată între epitopii HLA B27 şi ai macromoleculelor bacteriene. (Au fost identificate macromolecule bacteriene care reacţionează încrucişat cu B27).

După demonstrarea anticorpilor cross-reactivi s-au făcut progrese importante în definirea structurii cristaline a HLA B27. HLA B27 este compus dintr-un lanţ greu α care poartă secvenţele specifice HLA B27 şi un lanţ uşor, βm. Lanţul greu prezintă 3 domenii: α1, α2, α3. Domeniile α1, α2 au o structură variabilă în timp ce domeniul α3 şi β2 reprezintă regiunea constantă a moleculei HLA cls I. Moleculele HLA cls. I (B27) au capacitatea de a lega peptide antigenice cu structură de aprox. 9 aminoacizi. Marea majoritate a peptidelor antigenice bacteriene legate de molecula B27 sunt obţinute în interiorul celulei prezentatoare de antigen în urma digestiei enzimatice a bacteriilor. Aminoacizii regiunii polimorfice a domeniilor α1 şi α2 sunt responsabili de capacitatea diferitelor molecule HLA de cls. I de a lega variate peptide antigenice. Aceste peptide leagă molecula HLA de cls. I în reticulul endoplasmatic şi apoi acest complex este transportat la suprafaţa celulei. Apoi peptidele antigenice cuplate la molecula HLA B27 vin în contact cu receptorii LT (TCR) ai LT CD8+ citotoxici. Unele din clonele de LT CD4+ sunt specifice pentru bacteriile cauzatoare de artrite şi sunt reprezentate de LTh 1 care produc cantităţi mari de interferon. Este cunoscut faptul că celulele Th 1 intervin în apărarea împotriva bacteriilor intracelulare ca şi în inducerea bolilor autoimune. Este neclar cum şi dacă clonele Th 1 depind de HLA B27.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale AR sunt precedate de un episod infecţios cu localizare digestivă sau genitală, cu un interval de latenţă de 1-4 săptămâni. În momentul debutului bolnavul prezintă semne generale: febră, astenie. pierdere în greutate. Manifestările clinice asociază artrita, entezopatiile, manifestările cutaneomucoase, manifestările oculare şi afectarea cardiacă.

Articulaţiile: redoarea articulară, mialgia, durerea lombară sunt simptomele iniţiale. Durerea lombară iradiază în fese şi coapse şi se înrăutăţeşte în repaus. Genunchii, gleznele şi picioarele sunt cel mai frecvent afectate asimetric. În mod caracteristic sunt afectate numai câteva articulaţii (oligoartrită). Genunchiul, cel mai frecvent afectat, poate prezenta tumefacţie marcată cu lichid sinovial de tip inflamator.

Caracteristic pentru AR este entesopatia, principala ţintă a inflamaţiei. La degete entesopatia conferă aspectul de „deget în cârnat" (tumefacţie uniformă a degetului). Prezenţa unui „deget în cârnat" este de mare valoare

diagnostică întrucât numai AR şi artrita psoriazică produc acest tip de modificare. Entesita poate fi prezentă la locul de inserţie a tendonului lui Ahile şi a fasciei plantare la nivelul calcaneului. În evoluţie, locul inflamaţiei este luat de osificare la nivelul inserţiei tendonului pe os.

Coloana vertebrală este afectată la pacienţii cu boală severă cronică sau recurentă. Pacienţii prezintă redoare şi mobilitate redusă la nivelul coloanei vertebrale. Sacroileita se dezvoltă la aproximativ 20-30% din pacienţi şi este in relaţie cu prezenţa HLA B27.

Tractul urogenital. Uretrita poate fi elementul trigger al AR sau poate fi o manifestare clinică asociată în AR postdizenterică; uretrita sterilă apare prin mecanisme imune.

Bărbaţii prezintă polakiurie şi disurie. Examenul penisului evidenţiază edem şi eritem la nivelul meatului urinar, unde se poate exprima o secreţie clară, mucoasă. Piuria este cel mai bine evidenţiată în prima urină matinală. Prostatita şi cistita hemoragică pot fi de asemenea prezente. La femei s-au raportat pe lângă salpingite reactive, vulvovaginite şi piurie aseptică.

Manifestările cutaneomucoase pot fi de mai multe tipuri:

Balanita circinată constă din ulceraţii mici, nedureroase la nivelul glandului penian şi meatului uretral. La pacienţii necircumcişi, leziunile sunt umede şi asimptomatice, pe când la cei circumcişi leziunile se acoperă de cruste care se descuamează producând durere.

Keratoderma blenoragică este o leziune cutanată hiperkeratozică care debutează cu vezicule clare pe o bază eritematoasă şi evoluează spre macule, papule şi noduli. Leziunile apar frecvent la nivelul plantelor, palmelor, scrotului, penisului, trunchiului şi scalpului şi sunt uneori greu de diferenţiat de psoriazisul pustular.

Unghiile devin îngroşate, sunt ridicate de pe patul unghial prin acumulare de material hiperkeratozic.

Se pot întâlni ulceraţiile orale superficiale, nedureroare, tranzitorii.

Eritemul nodos este caracteristic numai pentru AR indusă de Yersinia.

Manifestări oculare. Conjunctivita este cea mai frecventă manifestare oculară. Se prezintă cu hiperemie conjunctivală, lăcrimare, fotofobie, edem al pleoapelor. Secreţia purulentă oculară este tipic sterilă. Se rezolvă într-o săptămână, dar poate persista şi 7 luni.

Uveita apare frecvent la persoanele cu HLA B27 prezent, atacul iniţial este totdeauna acut, unilateral şi afectează camera anterioară a ochiului (irita). Se manifestă prin durere, roşeaţă locală, lăcrimare, reducere a vederii. În evoluţie se poate complica cu sinechii posterioare şi hipopion.

Manifestări gastrointestinale. Diareea reprezintă evenimentul precipitant al AR enterice; ea poate fi într-o formă uşoară, dar uneori se poate prelungi.

La majoritatea pacienţilor cu spondilartrite s-au identificat leziuni inflamatorii intestinale, de unde şi eficienţa sulfasalazinei în aceste suferinţe.

Manifestări cardiace sunt rare şi ele apar la pacienţii cu AR severe cu lungi perioade de evoluţie. Cele mai obişnuite sunt blocul AV gradul I şi insuficienţa aortică.

S-au mai descris de asemenea în artritele reactive: amiloidoza renală (în formele cronice), neuropatii periferice, hemiplegii tranzitorii.

O formă clinică particulară este reprezentată de **sindromul Reiter-Fiessinger-Leroy**. Sindromul clinic este caracterizat uneori printr-o triadă, alteori printr-o tetradă simptomatică, dar sunt situaţii când pot fi prezente numai două din cele trei manifestări clasice (sindrom RFL incomplet). Triada simptomatică clasică este: conjunctivita, uretrita şi poliartrita. La realizarea tetradei contribuie ulceraţiile bucale sau balanita.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Testele de inflamaţie acută (VSH, fibrinogen, proteina C reactivă) sunt pozitive.

Explorările microbiologice sunt de mare utilitate în evidenţierea agentului infecţios declanşant. Datorită faptului că artritele reactive sunt aseptice, agenţii cauzali nu pot fi puşi în evidenţă în articulaţiile inflamate. Demonstrarea agentului infecţios se poate face prin identificarea germenului în scaun sau în secreţia uretrală şi/sau evidenţierea unor titruri mari de anticorpi faţă de germenii incriminaţi. Tehnicile de evidenţiere a anticorpilor variază în funcţie de germenele incriminat şi sunt de aglutinare, de fixare a complementului sau prin imunofluorescenţă. Nivelul anticorpilor este net superior în artritele reactive, în comparaţie cu pacienţii cu uretrită sau cu manifestări intestinale, fără artrite.

Determinarea antigenului HLA B27 nu este necesară pentru diagnosticarea cazurilor tipice. În cazurile atipice determinarea lui este utilă: antigenul HLA B27 pozitiv creşte probabilitatea diagnosticului, în timp ce absenţa lui scade această probabilitate. Antigenul HLA B27 este util şi pentru aprecierea prognosticului, ştiut fiind faptul că bolnavii cu antigen B27 prezent au o evoluţie spre cronicizare, cu spondilită şi manifestări oculare de tip uveită.

Lichidul sinovial, obligator steril, este de tip inflamator, nespecific, cu leucocite frecvente în sediment, cu predominenţa neutrofilelor.

Examenul radiologic evidenţiază, la nivelul articulaţiilor afectate, un proces de osteoporoză, la care se adaugă, cu timpul, o diminuare a spaţiului articular şi apariţia unor eroziuni ale extremităţilor osoase. La nivelul entezelor se vizualizează iniţial aspect de periostită erozivă urmată în evoluţie de periostită proliferativă exostozantă. Afectarea articulaţiilor sacroiliace în formele cronice poate fi asimetrică. Afectarea coloanei vertebrale se confirmă pe apariţia sindesmofitelor care pot fi şi ele asimetrice.

Tomografia computerizată a articulaţiilor sacroiliace reprezintă un mijloc de diagnostic precoce al sacroileitei, evidenţiind modificări semnificative, chiar în cazul bolnavilor la care radiografia standard de bazin este normală.

Scintigrafia scheletului permite un diagnostic precoce al sacroileitei şi identificarea entezitelor în stadiul preradiologic.

Rezonanţa magnetică nucleară are o utilitate limitată.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al AR se bazează pe evidenţierea episodului infecţios (digestiv sau genital) în antecedentele recente la un bolnav cu oligoartrită acută asimetrică, aditivă a membrelor inferioare, însoţită de talalgii şi manifestări extraarticulare.

Diagnosticul pozitiv al sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy se stabileşte pe prezenţa oligoartritei asimetrice, asociată cu cel puţin una din cele patru manifestări cunoscute: uretrită, dizenterie, atingere oculară inflamatorie şi afectare cutaneomucoasă.

Diagnosticul diferenţial. Artritele reactive trebuie diferenţiate de *artritele septice* la care în lichidul sinovial se găsesc germeni, la examenul direct şi în culturi. Dintre acestea, artrita gonococică trebuie eliminată în faţa unui bolnav cu AR în general sau cu sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, dar aceasta nu se însoţeşte de conjunctivită şi în cultura secreţiei uretrale şi a lichidului sinovial se găsesc gonococi.

Artritele microcristaline pot fi confundate cu AR, dar în lichidul sinovial se evidenţiază cristalele specifice.

Manifestările articulare din AR pot fi confundate cu cele din *reumatismul articular acut*, dar acestea sunt fugace şi migratorii.

La debut, înainte de constituirea tabloului clinic complet, AR poate fi confundată cu *poliartrita reumatoidă seronegativă.*

Desigur, artritele reactive trebuie diferenţiate de celelalte entităţi din cadrul spondilartritelor seronegative. Manifestările cutanate obligă la excluderea *artritei psoriazice*, în care artrita afectează des membrele superioare cu evoluţie cronică.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia AR este regresivă, în majoritatea cazurilor în 4-6 săptămâni, mai rar în 2-3 luni. Sunt posibile însă recidive, în urma unui nou contact cu agentul declanşator. În cazul recidivelor frecvente şi a cronicizării, boala poate evolua către spondilita anchilozantă în 30% din cazuri, cu precădere la bolnavii purtători de HLA B27.

TRATAMENT

Tratamentul profilactic vizează profilaxia infecţiilor (digestive, urogenitale) implicate în producerea bolii. Prevenirea infecţiilor digestive şi urogenitale, precum şi tratamentul lor contribuie atât la prevenirea primului puseu de artrită reactivă, cât şi la prevenirea recidivelor.

Tratamentul curativ. Simptomele articulare răspund foarte bine la *antiinflamatoare nesteroidiene*. Pentru artritele acute indometacina este cel mai eficient. Se începe tratamentul cu 25 mg de 4 ori/zi, dar doza poate fi crescută până la 200 mg/zi. Repausul la pat va fi recomandat numai în perioada acută, pentru a evita tendinţa la anchiloză fibroasă a articulaţiilor. Odată cu ameliorarea simptomatologiei se reiau exerciţiile fizice izometrice. Artralgiile reziduale şi entesitele răspund foarte bine la corticosteroizi administraţi local.

Se va evita injectarea în tendonul lui Ahile, care ar putea determina ruptura de tendon. Fenilbutazona poate fi administrată în cazurile refractare la indometacină. Aprecierea eficienţei unui AINS în rezolvarea artritei se face după o lună de tratament la doze maximale. Apoi dozele de AINS se vor scădea progresiv, până la o doză de întreţinere pentru câteva luni.

Când AINS nu reuşesc să controleze artrita se adaugă sulfasalazina în doză de 2 g/zi, timp de 6 luni. Mecanismul presupus al acţiunii sulfasalazinei în AR este supresia inflamaţiei intestinale.

Când AR este deosebit de agresivă şi nu se remite sub antiinflamatoare şi/sau sulfasalazină se recurge la terapie citotoxică. Înainte ca un astfel de tratament să fie considerat, pacientul va fi testat pentru HIV. Dacă rezultatele sunt pozitive, terapia citotoxică este contraindicată.

Metotrexatul se va administra săptămânal, oral sau i.m. în doze de 10-50 mg. Odată remisiunea realizată, dozele de întreţinere vor fi de 5-15 mg săptămânal. Azatioprina în doză zilnică de 1-2 mg/kg reprezintă o alternativă pentru metotrexat.

Keratoderma blenoragică va fi tratată cu corticoterapie local şi agenţi keratolitici. Leziunile rezistente răspund la etetrinat, metotrexat sau chiar PVVA terapie.

În balanita circinată se prescriu corticoizi locali.

Ulceraţiile bucale se rezolvă spontan şi nu necesită tratament.

Conjunctivita necesită tratament antibiotic. Uveita anterioară va fi tratată prompt cu corticosteroizi local şi midriatice.

Antibioticele în AR. Demonstrarea persistenţei antigenelor bacteriene în lichidul şi membrana sinovială a pacienţilor cu AR (Chlamydia, Salmonella, Yersinia) a născut întrebarea dacă antibioticele pe termen lung pot ameliora evoluţia acestora.

Rezultatele clare privind eficienţa tratamentului antibiotic (tetraciclina) pe termen lung (3 luni) asupra artritelor reactive există doar pentru AR induse de Chlamydia.

Peng Thim Fan propune următoarea *schemă de tratament în AR*:

1. Folosirea AINS la doze mari pentru cel puţin 2 săptămâni; dacă un antiinflamator este ineficient se încearcă un altul.
2. Dacă se documentează infecţia cu Chlamydia (cultură, serologie) se va administra doxiciclina 100 mg × 2/zi, 3 luni.
3. Dacă coprocultura este pozitivă se administrează chinolone pentru cel puţin 2 săptămâni.
4. Dacă nu este identificat nici un agent etiologic şi artrita este încă activă după 6 săptămâni, se adaugă sulfasalazina 2 g/zi, pentru cel puţin 3 luni.
5. Se administrează metotrexat 7,5-25 mg/săptămânal, p.o. sau i.m., dacă sulfasalazina a fost ineficientă (test HIV negativ).
6. Se administrează azatioprina 2 mg/kgc/zi, ca o alternativă la metotrexat.
7. În experiment: ciclosporina, auranofin sau o combinaţie metotrexat cu sulfasalazina.

SPONDILARTRITA LA BOLNAVII INFECTAȚI CU VIRUSUL IMUNODEFICIENȚEI UMANE (HIV)

Virusul imunodeficienţei umane este responsabil de numeroase manifestări patologice, în raport direct cu virusul, cu infecţiile oportuniste sau cu proliferările tumorale secundare imunodeficienţei. Aproximativ 70% dintre pacienţi prezintă *semne de afectare musculoscheletică*, din care o treime sunt artrite. Infecţia cu HIV este asociată cu mai multe tipuri de artrită, cel mai frecvent cu *artrite reactive*. Pacienţii prezintă *oligoartrite severe*, cu debut, acut, persistente, ce afectează cu precădere articulaţiile mari, în special la nivelul membrelor inferioare, dar şi articulaţiile sacroiliace şi cele ale coloanei vertebrale. În numeroase cazuri se asociază: febră, scădere ponderală, diaree, uretrită, balanită circinată, conjunctivită, keratodermie şi ulceraţii bucale, *realizând tabloul clinic al sindromului Reiter-Fiessinger-Leroy*. La 2/3 din cazuri simptomele articulare preced debutul clinic al sindromului de imunodeficienţă (SIDA), fiind primul semn al bolii.

Evoluţia este frecvent cronică (peste 6 luni), cu numeroase recidive. Artritele au un prognostic defavorabil.

Manifestările reumatice din infecţia cu HIV nu răspund la tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene. Este necesar un diagnostic corect şi precoce al infecţiei cu HIV, pentru că tratamentul cu corticoizi sau cu alte imunodepresoare agravează boala. Se pot încerca tratamente locale cu corticoizi, sinoviorteză chimică sau izotopică.

ARTROPATIA CRONICĂ JUVENILĂ

Artritele cronice ale copilului şi adolescentului pot persista până la vârsta adultului.

Copiii, care aparţin grupului de histocompatibilitate HLA B27, pot avea oligoartrită, care afectează articulaţiile mari ale membrelor inferioare. Artritele se pot asocia cu psoriazis şi boli inflamatorii intestinale şi – în evoluţie – cu sacroileite, astfel că la adult se conturează sindromul clinic complet al SA. Acest cadru nosologic este cunoscut şi sub denumirea de spondilită anchilozantă juvenilă; ea se deosebeşte net, atât ca aspect clinic cât şi ca evoluţie, de formele juvenile ale artritei reumatoide, la care se găsesc în ser atât factor reumatoid, cât şi anticorpi antinucleari.

ARTRITELE ENTEROPATICE

Definiţie. Artritele enteropatice sunt reprezentate de manifestările articulare din cursul evoluţiei colitei ulceroase, bolii Crohn şi la persoanele cu by-pass ileal.

Epidemiologie. Artritele periferice se întâlnesc la 20% din bolnavii cu boală Crohn, colită ulceroasă sau cu boli inflamatorii intestinale.

Etiopatogenie. Patogeneza complicaţiilor articulare nu este cunoscută. Artritele periferice apar la persoanele ce nu aparţin grupului de histocompatibilitate HLA B27. Bolnavii cu enteropatii care fac artrite sacroiliace, aparţin în proporţie de 70% grupului de histocompatibilitate HLA B27.

Tablou clinic. Manifestările articulare, atât cele din colita ulceroasă, cât şi cele din boala Crohn, se prezintă sub forma unor artrite periferice, însoţite sau nu de sacroileită.

Artritele periferice. Artritele periferice se întâlnesc în formele severe de boală. Debutul afecţiunii intestinale precedă atingerea articulară cu mai multe luni sau ani. În această situaţie, ca şi în cazul în care manifestările intestinale şi articulare debutează simultan, diagnosticul poate fi stabilit cu uşurinţă. Mai dificilă este situaţia în care artrita precedă tulburarea digestivă. S-a remarcat că, în cazul bolii Crohn, manifestările articulare sunt mai frecvente în afectarea colonică şi mai rare atunci când afecţiunea este limitată la intestinul subţire.

Debutul artritei este de obicei brutal, cu semne inflamatorii severe, iniţial la o singură articulaţie, la nivelul membrelor inferioare. În evoluţie poate să apară şi afectarea altei articulaţii cu aspect asimetric.

De regulă în timpul unui episod nu sunt interesate mai mult de 3-4 articulaţii mari. Predominentă este localizarea la nivelul genunchilor şi gleznelor. Episodul inflamator are durată variabilă, de la câteva săptămâni, la câteva luni. În formele uşoare, sunt prezente numai artralgii, neînsoţite de semne inflamatorii. Artritele apar de obicei în faza de exacerbare a inflamaţiei intestinale şi se însoţeşte şi de alte manifestări extraintestinale, de tipul eritemului nodos, uveitei sau aftelor bucale. Evoluţia este favorabilă şi vindecarea se face fără sechele. Tratamentul manifestărilor articulare este cel al bolii intestinale, la care se poate adăuga tratament local cu preparate corticoide, injectate în articulaţii, în cazul răspunsului incomplet la tratamentul general.

Spondilartropatiile (spondilartrita). Manifestările axiale se aseamănă cu cele din SA. Spondilita precedă boala intestinală în 1/3 din cazuri şi, în această situaţie, diagnosticul precoce nu este posibil. La majoritatea bolnavilor, spondilita şi enteropatia debutează concomitent sau spondilita urmează manifestărilor intestinale. Nu există diferenţe de frecvenţă la cele două sexe.

Evoluţia spondilitei este independentă de cea a bolii intestinale, astfel încât tratamentul chirurgical (colectomia) nu influenţează evoluţia spondilitei. Spre deosebire de artritele periferice, care au tendinţă la autolimitare şi sunt nedeformante, afectarea axială evoluează către anchiloză. Din această cauză, spondilita din bolile inflamatoare intestinale nu poate fi deosebită de SA. Tratamentul este identic cu cel din SA clasică. Deşi bolnavul este purtătorul unei boli intestinale, antiinflamatoarele nesteroidiene sunt bine tolerate.

Uneori spondilita se asociază cu manifestările articulare periferice. Acestea au aspect asimetric, interesând în special membrele inferioare, mai frecvent articulaţia coxofemurală; şi aceşti bolnavi aparţin într-un mare procent grupului HLA B27.

Aproximativ 1/3 din bolnavii cu *by-pass ileal* dezvoltă manifestări articulare, la un interval de timp variabil, după intervenţia chirurgicală. Acestea se pot prezenta sub formă de artralgii sau artrite, cu caracter migrator, caracterizate printr-o accentuată tendinţă la recidivă. În afară de interesarea articulaţiilor periferice, pot apărea şi manifestări axiale. Episoadele dureroase evoluează timp de câteva luni. Manifestările articulare se pot însoţi de erupţie cutanat maculopapuloasă pruriginoasă sau cu aspect de eritem nodos.

ARTRITA PSORIAZICĂ

Definiţie. Artrita psoriazică este inflamaţia articulară care apare în cursul evoluţiei psoriazisului. Artropatiile psoriazice preced, însoţesc sau urmează manifestările cutanate.

Epidemiologie. Prevalenţa artritei la bolnavii cu psoriazis este apreciată diferit, între 5-7% şi 20%. Sexul feminin este afectat cu o uşoară predominenţă.

ETIOPATOGENIE

Rolul predispoziţiei genetice este acceptat, atât în ceea ce priveşte boala dermatologică, cât şi în apariţia manifestărilor articulare, fie periferice, dar mai ales axiale.

Agregarea familială a bolii este bine cunoscută, antecedentele eredocolaterale fiind prezente la cel puţin o treime din bolnavii cu psoriazis. *Apartenenţa la anumite grupe de histocompatibilitate* este variabilă în funcţie de manifestarea clinică: astfel, bolnavii cu psoriazis cutanat aparţin grupelor HLA B13, BW17 şi CW6; bolnavii cu artrită psoriazică formă periferică prezintă antigen HLA BW38, DR4, DR7. Ansamblul bolnavilor cu artrită psoriazică, atât formă periferică cât şi formă axială, aparţin în 20% din cazuri grupului de histocompatibilitate HLA B27. Studiile efectuate numai pe bolnavii cu spondilită psoriazică evidenţiază antigenul B27 la 50% dintre ei; faptul că la restul de 50% din bolnavi nu poate fi pusă în evidenţă o predispoziţie genetică reprezintă un argument pentru *intervenţia factorilor de mediu* în apariţia artritei psoriazice, inclusiv a formei sale axiale. În etiopatogeneza bolii sunt incriminate, de asemenea, traumatismele şi infecţiile.

Leziunile cutanate şi articulare sunt rezultatul unei reacţii inflamatorii în care este implicată *autoimunitatea*. În sinovială există infiltrat limfocitar, iar lichidul sinovial prezintă concentraţii mari de citokine proinflamatorii. În serul pacienţilor cu psoriazis şi artrită psoriazică au fost identificaţi anticorpi anticitokeratină 18 (CK-18) şi antikeratina epidermică.

Numeroase studii au demonstrat o reducere semnificativă a numărului de LT CD4+ în sângele periferic şi un număr crescut în leziunile cutanate şi în sinovie. La pacienţii cu artrită psoriazică în piele şi în articulaţii, celulele dendritice prezintă LT CD4+ cu antigen necunoscut şi conduce astfel la acti-

varea LT. Fibroblastele din piele şi sinovia pacienţilor cu artrită psoriazică au o activitate proliferativă crescută şi secretă IL 1, IL 6 şi factori de creştere derivaţi din trombocite în cantităţi mari. Este posibilă activarea fibroblastelor din epiderm şi din sinovială.

TABLOU CLINIC

Manifestările cutanate constau din erupţie scuamoasă caracteristică observată cu precădere în anumite zone (coate, genunchi), dar şi în alte teritorii: pielea capului, ombilic, regiunea perineală, fesieră, inghinală, subunghială, la nivelul glandului, în urechea externă, sub sâni, în axilă, palmoplantar.

În 75% din cazuri artrita psoriazică apare la câţiva ani după apariţia dermatozei şi numai la 10% din cazuri afectarea articulară precedă manifestarea cutanată.

Manifestările articulare au unele particularităţi, ce pot sugera diagnosticul de artrită psoriazică; afectarea articulaţiilor interfalangiene distale, prezenţa osteolizei, oligoartrită asimetrică şi afectarea articulaţiilor sacroiliace şi a coloanei vertebrale (clinic şi radiologic).

Sunt cunoscute *cinci tipuri clinice* de artrită psoriazică:

1. *Oligoartrita asimetrică* (apare la 70% din pacienţi) afectează articulaţiile interfalangiene distale şi interfalangiene proximale (realizând degetul „în cârnat"), metacarpofalangiene, metatarsofalangiene, precum şi una sau mai multe articulaţii mari.

2. *Poliartrita simetrică* (la 15% din pacienţi) se aseamănă cu poliartrita reumatoidă, deosebindu-se de aceasta prin absenţa factorului reumatoid şi a nodulilor subcutanaţi.

3. *Artrita* care apare predominant la articulaţiile interfalangiene distale sau exclusiv la acestea, însoţind eventual un psoriazis la unghiile vecine (la 5% din pacienţi).

4. *Artritele mutilante* (la 5% din bolnavi) sunt localizate la articulaţiile interfalangiene distale, interfalangiene proximale, metacarpofalangiene, metatarsofalangiene. Se însoţesc de liză osoasă şi anchiloză şi determină apariţia degetelor „telescopate".

5. *Spondilita psoriazică* (întâlnită la 20% din bolnavii cu artrită psoriazică) se manifestă prin afectare rahidiană (sacroileită şi/sau spondilită), simptomatică sau numai cu expresie radiologică. Sacroileita poate fi unilaterală, iar sindesmofitele pot fi grosolane şi asimetrice.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenul hematologic evidenţiază un grad moderat de anemie. VSH este accelerată. Examenul lichidului sinovial şi biopsia de sinovială nu evidenţiază modificări caracteristice. Antigenul HLA B27 este prezent la 20% din bolnavii cu artrită psoriazică, mai ales la cei cu formă axială.

Examenul radiologic standard. În forma periferică se observă o tendinţă osteolitică, exprimată prin leziuni în special la nivelul falangelor, atât ale extremităţilor distale ale unora, cât şi ale extremităţilor proximale ale celor adiacente care intră în structura unei articulaţii interfalangiene, realizând aspectul clasic de „toc în călimară". Resorbţiile osoase întinse realizează aspectul de degete „telescopate". La unii bolnavi poate fi pusă în evidenţă o periostită osifiantă.

La aproximativ 20% din bolnavii cu artrită psoriazică, examenul radiologic evidenţiază sacroileita, care evoluează ca o adevărată spondilită – spondilita psoriazică. Există unele particularităţi radiologice ale spondilitei psoriazice: afectarea unilaterală a articulaţiilor sacroiliace; prezenţa din primele stadii a sindesmofitelor cervicale; existenţa la nivelul coloanei dorsolombare a unor sindesmofite unilaterale, asimetrice, aspectul atipic, grosolan al sindesmofitelor. Există posibilitatea afectării coloanei vertebrale, chiar în absenţa sacroileitei.

Modificările radiologice din forma axială a artritei psoriazice sunt similare celor întâlnite în artrita reactivă.

Tomografia computerizată axială reprezintă un mijloc util de a diagnostica un stadiu precoce al sacroileitei, atunci când radiografia clasică a articulaţiilor sacroiliace nu arată modificări patologice.

Scintigrafia osteoarticulară evidenţiază într-un stadiu precoce afectarea articulaţiilor sacroiliace, chiar în cazul bolnavilor la care examenul radiologic nu este concludent.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv este uşor în cazul bolnavilor cu psoriazis cunoscut, la care apar manifestări articulare, periferice sau axiale. Diagnosticul este dificil la bolnavii care se prezintă la medic prima dată pentru suferinţe reumatice.

În 1983, Moll şi Wright au formulat următoarele criterii de diagnostic pozitiv al artritei psoriazice:

a) *Criterii obligatorii*:

1. psoriazis evident clinic (pe tegumente sau la unghii), asociat cu durere, tumefacţie şi limitarea mişcărilor la cel puţin o articulaţie, cu durata de cel puţin şase săptămâni.

b) *Criterii minore:*

1. durere şi limitarea mişcărilor în cel puţin o articulaţie;
2. afectarea articulaţiei interfalangiene distale, excluzând nodulii Haberden;
3. aspect de deget „în cârnat" la mână sau picior;
4. distribuţia asimetrică a artritelor;
5. absenţa nodulilor subcutanaţi;
6. negativitatea testelor de depistare a factorilor reumatoizi;
7. lichid sinovial inflamator cu complement normal sau crescut, cu absenţa germenilor şi cristalelor;

8. biopsie sinovială cu hipertrofia sinoviei şi infiltrat inflamator;

9. examen radiologic al articulaţiilor periferice cu aspect de artrită erozivă;

10. examen radiologic al scheletului axial cu aspect de sacroileită şi/sau sindesmofitoză şi/sau osificare paravertebrală.

Diagnosticul este *sigur* în prezenţa criteriului obligatoriu, asociat cu 6 sau mai multe criterii minore.

Diagnosticul este *probabil* în prezenţa criteriului obligatoriu, asociat cu numai 4 criterii minore.

Diagnosticul este *posibil* când criteriul obligatoriu se asociază cu 2 criterii minore.

Diagnosticul diferenţial se face atât pentru erupţia cutanată, cât şi pentru manifestările articulare. Erupţia periunghială poate fi confundată cu onicomicoza, la care, însă, investigaţia micologică tranşează diagnosticul.

Leziunile cutanate şi unghiale din psoriazis, mai ales cele de tip pustulos, pot fi similare celor din *artrita reactivă*, diagnosticul diferenţial dintre cele două boli fiind uneori dificil.

În lipsa semnelor cutanate evidente, forma clinică de poliartrită simetrică poate fi confundată cu *poliartrita reumatoidă seronegativă*. În artrita psoriazică, tegumentul care acoperă articulaţiile inflamate sunt intens colorate în roşu, fapt excepţional în poliartrita reumatoidă.

Artrita acută a unui deget, din cursul evoluţiei artritei psoriazice, poate fi confundată cu o criză de *gută*. Diagnosticul de gută se pune cu uşurinţă pe prezenţa cristalelor de acid uric în lichidul sinovial.

În absenţa unui psoriazis cutanat evident, aspectul articulaţiei poate evoca o *artrită septică*. Prezenţa germenului în lichidul sinovial pledează pentru aceasta.

Afectarea articulaţiilor interfalangiene trebuie diferenţiată de artroza localizată la acest nivel (nodulii Heberden la articulaţiile interfalangiene distale şi nodulii Bouchard la articulaţiile interfalangiene proximale).

EVOLUŢIE ŞI PROGNOSTIC

Evoluţia este variabilă, în funcţie de forma clinică. Există forme cu evoluţie severă, cu leziuni mutilante, care, însă, nu reprezintă decât 5% din totalitatea cazurilor de artrită psoriazică. În multe cazuri, însă, evoluţia este mai puţin severă şi are un prognostic mai favorabil decât al poliartritei reumatoide.

Speranţa de viaţă a bolnavilor cu artrită psoriazică este mai mică decât cea a subiecţilor indemni.

În cursul evoluţiei pot apărea mai multe complicaţii, dintre care mai frecvente sunt amiloidoza şi cele rezultate din reacţiile adverse ale tratamentului.

TRATAMENT

Obiectivele tratamentului artritei psoriazice sunt: combaterea inflamaţiei şi a durerii articulare, menţinerea mobilităţii şi evitarea deformărilor.

Tratamentul medicamentos se realizează cu antiinflamatoare nesteroidiene şi cu hormoni glucocorticoizi.

Antiinflamatoarele nesteroidiene sunt utile şi eficace în majoritatea cazurilor de artrită psoriazică.

Indometacinul reprezintă medicamentul de elecţie; se administrează în drajeuri de 25 mg de 3 ori pe zi sau în supozitoare de 50 mg, nu mai mult de un supozitor pe zi, preferabil seara la culcare. Se poate asocia administrarea orală cu cea intrarectală.

În cazurile uşoare sau medii, se pot folosi cu bune rezultate salicilaţii, în special aspirina, în doză zilnică de 1,5-3 g (de 3 ori pe zi, câte 1-2 comprimate); se preferă drajeurile enterosolubile, care generează în mai mică măsură tulburări gastrointestinale. Dacă aspirina nu este bine tolerată, se pot folosi alte antiinflamatoare nesteroidiene.

Fenilbutazona este administrată în cazurile mai severe, mai ales în cazul bolnavilor cu spondilită psoriazică. Se administrează de trei ori pe zi câte un drajeu de 200 mg, ca tratament de atac, timp de 1-3 săptămâni, după care se reduce doza zilnică la 100-200 mg, ca tratament de întreţinere. Datorită efectelor secundare hematologice, care pot merge până la supresia măduvei hematopoietice, utilizarea fenilbutazonei trebuie făcută sub supraveghere.

Corticoterapia generală, asociată administrării antiinflamatoarelor nesteroidiene, este indicată în cazul bolnavilor cu forme active de boală care nu răspund la tratamentul cu antiinflamatoare nesteroidiene. Dozele mici de prednison, 5-10 mg/zi, pot fi active atât asupra manifestărilor cutanate, cât şi asupra celor articulare. Se are în vedere renunţarea la tratament atunci când nu mai este necesar, dar sevrajul va fi făcut lent, pentru evitarea fenomenului de reactivare a simptomatologiei (rebound).

Corticoterapia locală are o mare utilitate, mai ales la bolnavii care răspund în ansamblu la tratamentul cu antiinflamatoare, cu excepţia a una-două articulaţii, la care procesul inflamator persistă. Se administrează intraarticular cortizonice cu efect de lungă durată, de tipul triamcinolon acetonic (Volon, Kenalog, Kenacort) sau betametazon (Diprophos-Flosteron). Cantitatea de substanţă variază în funcţie de dimensiunile articulaţiei afectate.

Intervalul dintre administrările intraarticulare trebuie să fie cât mai mare; într-o articulaţie nu trebuie făcute mai mult de 2-3 infiltraţii cu produse cortizonice retard în cursul unui an.

Imunodepresivele, de tipul metothrexatului, sunt indicate bolnavilor cu forme severe de artrită psoriazică, rezistente la tratamentul cu antiinflamatoare. Metothrexatul se administrează în doză de 7,5 mg pe săptămână (3 doze a 2,5 mg per os, la interval de 12 ore).

Trebuie realizată o supraveghere atentă a ficatului, prin probe funcţionale şi chiar prin biopsie hepatică. De asemenea trebuie urmărite efectele secundare hematologice.

Kinetoterapia trebuie realizată la scurt timp după ameliorarea inflamaţiei articulare, obţinută prin tratamentul medicamentos. Prin kinetoterapie se menţine mobilitatea articulară şi se evită deformările articulare şi anchilozele. Exerciţiile fizice, mişcările pasive şi active previn reducerea amplitudinii mişcărilor, contracturile şi hipotrofia musculară. În cazul afectării coloanei vertebrale, sunt utile exerciţiile specifice: respiraţii ample, mobilizarea în extensie a coloanei vertebrale dorsale (pentru a evita cifoza dorsală), mişcări în toate planurile în cazul afectării coloanei cervicale. Ca şi bolnavii cu SA, bolnavii cu spondilită psoriazică se vor odihni pe paturi dure şi plane, fără a folosi pernă sub cap. Dintre sporturi se recomandă în primul rând înotul.

Tratamentul ortopedico-chirurgical poate fi realizat în stadiul incipient al bolii (sinoviectomie) sau în stadiile sale tardive (intervenţii corectoare şi proteze articulare). Sinoviectomia se adresează monoartritelor persistente, care nu răspund la tratamentul antiinflamator general şi local.

În formele evoluate de artrită psoriazică, cu deformări şi anchiloze, se pot realiza atât mici intervenţii corectoare, cât şi intervenţii chirurgicale ample, de reconstrucţie, de exemplu proteze totale pentru articulaţiile coxofemurale şi genunchi.

BOALA WHIPPLE

Definiţie. Boala Whipple (lipodistrofia intestinală) se caracterizează prin artrite, afectare seroasă, diaree, malabsorbţie, pierdere în greutate, hiperpigmentare cutanată şi adenopatii.

Epidemiologie. Boala Whipple este o boală rară, care afectează mai frecvent bărbaţii de vârstă mijlocie.

Morfopatologie. Mucoasa jejunală are aspect inflamator cronic; în vilozităţile intestinale se evidenţiază vase limfatice dilatate; în macrofagele din mucoasă se vizualizează particule PAS pozitive.

În ganglionii limfatici, în splină, ficat şi ţesutul sinovial al articulaţiilor afectate pot fi puse în evidenţă particule PAS pozitive.

Tablou clinic. *Afectarea articulară* este foarte frecventă şi constituie adesea o modalitate de debut, cu mulţi ani înaintea apariţiei semnelor digestive. Manifestările articulare pot apărea însă şi concomitent cu cele intestinale sau pot să le urmeze. Afectarea articulară este prezentă la două treimi din bolnavi, interesând cu precădere membrele inferioare. Artrita este acută, migratoare şi fugace, cu rată mai mică de o săptămână, se autolimitează şi se vindecă fără sechele. La un mic procent de bolnavi, manifestările articulare se pot croniciza şi însoţi de distrucţii osoase. Sunt frecvente remisiunile lungi, urmate de noi episoade dureroase. Articulaţiile sacroiliace sunt afectate cu frecvenţă diferit apreciată. *Manifestările clinice extraarticulare* sunt mai totdeauna prezente: scădere ponderală, diaree cronică însoţită de *sindrom de malabsorbţie* (la 80% din bolnavi), dureri abdominale şi hemoragii digestive.

Examenul clinic evidenţiază un bolnav subfebril, caşectic, cu tegumente hiperpigmentate, adenopatii periferice şi poliserozit. La examenul neurologic se pot găsi semne de afectare a sistemului nervos central: confuzie, pierdere a memoriei, semne de focar, nistagmus, oftalmoplegie.

Explorări paraclinice. *Antigenul HLA B27* se găseşte în proporţie de 30%, chiar în absenţa afectării rahidiene.

Examenul materiilor fecale aduce argumente pentru sindromul de malabsorbţie. La unii bolnavi se găsesc modificări radiologice la nivelul articulaţiilor sacroiliace, asemănătoare celor din SA.

Biopsia de intestin subţire este esenţială pentru diagnostic: ea evidenţiază leziunile caracteristice.

Diagnostic. În vederea orientării medicului practician au fost formulate criterii de diagnostic. Diagnosticul de certitudine se stabileşte pe *un criteriu major:* prezenţa de particule PAS pozitive în macrofagele din lamina proprie a mucoasei digestive. Diagnosticul prezumtiv se poate stabili pe trei din următoarele *cinci criterii minore*, cu prezenţa constantă a primului criteriu minor: 1. sindrom de malabsorbţie intestinală-steatoree; 2. afectarea stării generale; 3. pigmentare cutanată cu nuanţă de ocru; 4. artrite şi/sau artralgii; 5. poliserozită. Deşi boala Whipple este rară, precizarea diagnosticului este extrem de importantă întrucât ea este curabilă sub tratament. Ţinând cont de valoarea biopsiei jejunale, unii autori propun ca în faţa unui tablou clinic de poliartrită seronegativă, chiar în absenţa semnelor digestive, să se efectueze sistematic o fibroscopie digestivă, cu biopsie duodeno-jejunală.

Evoluţia fără tratament este fatală. Sub tratament, se obţine o remisiune clinică şi la unii bolnavi reversibilitatea anomaliilor histologice ale mucoasei jejunale.

Tratament. Schema comună de tratament recomandă administrarea de trimethoprim-sulfamethoxazol (Biseptol) patru tablete pe zi, cel puţin un an sau cât este necesar.

O alt schemă propusă este formată din penicilină 1,2 milioane, asociată cu streptomicină 1 g/24 ore, timp de două săptămâni, urmată de un tratament cu tetraciclină 1g/24 ore, timp de 1 an. Cu acest ultim tip de tratament, recidivele sunt relativ frecvente (40% din cazuri). Răspunsul la tratament se urmăreşte pe baza datelor clinice şi a biopsiei de mucoasă intestinală. În cazurile severe, se asociază tratamentul cu corticoizi. Antiinflamatoarele nesteroide pot fi folosite pentru tratamentul manifestărilor articulare.

SINDROMUL BEHÇET

Definţie. Sindromul Behçet este un sindrom complex, de etiologie necunoscută, cu localizare multisistemică, cu manifestări subcutanate, oculare, genitale, articulare, vasculare, nervoase şi gastrointestinale.

Epidemiologie. Frecvenţa reală a sindromului Behçet este necunoscută. Datele reportate în bazinul mediteranean evidenţiază o fermă prevalenţă mas-

culină. După unele studii, raportul B/F este de 3/1. Vârsta medie de debut se situează între a doua şi a treia decadă.

Etiopatogenie. Etiopatogenia acestui sindrom nu este bine cunoscută. Se pare că la apariţia sa concură atât *factorii genetici*, cât şi *factorii de mediu*. Factorii genetici sunt dovediţi prin apartenenţa la anumite grupe de histocompatibilitate. Sistemul HLA determină şi forma clinică de boală: formele oculare sunt legate de HLA B5, HLA DR2; formele cutaneomucoase de HLA B12; HLA DR4; HLA DR7; formele articulare apar mai ales la persoanele care aparţin sistemului HLA B27. La apariţia sindromului Behçet intervin şi factori exogeni. Mecanismul patogenic este de tip autoimun, se însoţeşte de scăderea funcţiei celulelor T supresive asociată cu creşterea funcţiei celulelor B, cu rezerva că nu se cunoaşte dacă aceste anomalii imunologice reprezintă cauza bolii sau consecinţa ei.

Morfopatologie. Sub aspect morfologic, sindromul Behçet este o vasculită cu infiltrat inflamator perivascular, mai ales la nivelul vaselor mici şi al *vasei vasorum*.

Tablou clinic. Sindromul Behçet are un tablou clinic polimorf. Triada simptomatică clasică: aftoză bucală, aftoză genitală şi irită, descrisă iniţial de Behçet, a fost completată cu numeroase alte manifestări viscerale.

Manifestările mucoase au o mare specificitate şi reprezintă în cele mai multe cazuri o modalitate de debut. Astfel, aftoza pluriorificială, mai des bucală şi genitală, este foarte frecventă. Afta bucală este o leziune nespecifică dureroasă care se cicatrizează fără sechele. Se localizează pe buze, gingii, mucoasa bucală, limbă sau amigdale. În evoluţia bolii apar numeroase pusee de aftoză sau de stomatită aftoasă. Aftele pot lua uneori forme gigante, care se vindecă cu defect, lăsând cicatrice mutilante.

Aftoza genitală este mai puţin frecventă decât aftoza bucală, afectează mai des femeile decât bărbaţii şi lasă o cicatrice care reprezintă un important element de diagnostic tardiv.

Când aftoza genitală se asociază cu aftoza bucală, se realizează aftoza bipolară. Aftoza se mai poate localiza mai rar perianal, faringian sau laringian.

Afectarea cutanată se poate prezenta sub formă de pseudofoliculită necrotică, afte cutanate, leziuni nodulare sau hipersensibilitate cutanată nespecifică. Pseudofoliculita necrotică reprezintă manifestarea cutanată cea mai frecventă şi cea mai caracteristică; are aspect de foliculită necentrată de un fir de păr. Aftele cutanate sunt mai puţin frecvente şi se manifestă printr-o ulceraţie, care lasă cicatrice. Leziunile nodulare sunt noduli dermohipodermici cu dispoziţie lineară, de-a lungul unei vene, fapt ce le deosebeşte de eritemul nodos. Hipersensibilitatea cutanată nespecifică apare la 90% din bolnavi la locul puncţiei venoase ca o leziune cu aspect de foliculită.

Afectarea articulară variază între 25-75% în diverse studii. Artritele pot preceda aftoza cu mai multe luni sau mai mulţi ani şi în această situaţie diagnosticul este dificil şi tardiv. În alte cazuri artritele apar concomitent cu manifestările cutanate sau la mai mulţi ani după debutul bolii. Adesea, afectarea este monoarticulară şi este localizată obişnuit la nivelul genunchilor

și gleznelor. Poliartrita este rară, poate fi simetrică sau asimetrică și interesează, în afară de genunchi și glezne: coatele, pumnul, șoldul, articulațiile metatarsofalangiene și interfalangiene. Artrita este acută, cu durată de 4-5 zile. Uneori, după o remisiune de câteva luni sau chiar ani, poate apărea o recidivă. Rar, are aspect de artrită cronică, când inflamația se prelungește peste 3 luni. Artrita de obicei se vindecă fără sechele, chiar dacă o articulație este afectată în mai multe reprize. Excepțional, au fost raportate artrite, care determină distrucții articulare și deformări.

În cadrul *manifestărilor sistemice*, ochii sunt frecvent afectați. Manifestarea oculară se poate prezenta ca iriță, uveită, tromboză de arteră centrală a retinei, flebită retiniană, atrofie capilară, maculopatie, conjunctivită, keratită sau nevrită optică.

Manifestările genitourinare se prezintă ca uretrită aseptică (care însoțește afta genitală și se vindecă fără sechele), orhiepididimită recidivantă și hematurie.

Manifestarea digestivă cea mai frecventă este colita ulceroasă.

Cele mai grave manifestări ale sindromului Behçet sunt cele rezultate din *afectarea sistemului nervos central*. Pot apărea: hipertensiune intracraniană,, sindrom piramidal, accidente vasculare cerebrale, sindrom meningeal sau meningo-encefalitic.

Manifestări vasculare. Afectarea vasculară predispune nu numai la tromboze, dar și la anevrisme. Sunt afectate atât arterele, cât și venele de calibru mic sau mare, dar manifestările venoase sunt cele mai frecvente.

Afectarea pulmónară este rară, sub formă de vasculită, a cărei exprimare clinică este hemoptizia, des cauză de deces.

Explorări paraclinice. În puseul evolutiv se găsește un sindrom biologic inflamator, manifestat prin creșterea VSH, fibrinogenului, α-2-globulinelor și prin prezența proteinei C reactive. De asemenea, se evidențiază anticorpi antimucoasă bucală umană, alături de alți autoanticorpi și complexe imune circulante.

Datele paraclinice nu au nici o specificitate în sindromul Behçet.

Diagnostic. În absența unui test specific, diagnosticul este dificil. Adesea diagnosticul se stabilește după mai mulți ani de evoluție, în momentul în care tabloul clinic este bine conturat. Grupul Internațional de Studiu al sindromului Behçet a formulat următoarele criterii:

– ulcerații bucale recidivante, sub formă de afte sau ulcerații herpetiforme recidivante de cel puțin trei ori în 12 luni, asociate cu două din elementele următoare:

– ulcerții genitale recidivante, sub formă de ulcerații aftoase sau cicatriceale;

– leziuni oculare: uveită anterioară, uveită posterioară sau celule in vitros sau vasculită retiniană;

– leziuni cutanate: eritem nodos, pseudofoliculită, leziuni papulopustuoase sau noduli acneiformi, la un pacient care a depășit vârsta adolescenței și nu este în tratament corticoid;

– test patergic pozitiv, după 24-48 ore.

Evoluţie şi prognostic. Evoluţia sindromului este în general benignă, cu perioade de activitate, alternate de remisiune, la intervale variabile de săptămâni sau ani. Complicaţii de temut sunt: cecitatea, obstrucţia venei cave sau tulburările neurologice. Decesul survine mai frecvent în urma complicaţiilor neurologice.

Tratament. Formele clinice uşoare, fără afectare oculară şi a sistemului nervos central necesită tratament simptomatic. Afectarea mucoaselor răspunde la tratament local cu hormoni corticoizi. În cazul afectării oculare şi a sistemului nervos central, se recurge la tratament imunosupresor.

Corticoterapia generală se face cu doze mari de prednison, de 1 mg/kg /24 ore sau mai mult. Dintre agenţii citotoxici se foloseşte chlorambucil 0,1 mg/kg/24 ore, azathioprină 2,5 mg/kg/24 ore, sau ciclofosfamidă 2 mg/kg/24 ore.

De asemenea, s-a remarcat o bună eficacitate în cazurile cu uveită a colchicinei sau ciclosporinei A, cu efect superior faţă de precedentele tratamente.

În afară de tratamentul imunosupresor de fond, afectarea articulară beneficiază şi de tratament antiinflamator simptomatic. În ultimii ani se încearcă tratamentul cu aciclovir.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

CALIN A. et al. (Eds.) – The spondyloarthrites, Oxford University Press, 1997.

KELLY W.M. et al. (Eds) – Textbook of Rheumatology, 5th Ed, Saunders, 1997.

LERRISALO – REPO N. et al. – Gut and spondyloarthropathies, *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 1992, 18, 23.

POPESCU D. EUGEN şi colab. – Compendiu de Reumatologie, Ed. a 3-a, Editura Tehnică București, 1997.

TAUROG J.D., LIPSKY P.E. – Ankylosing spondilitis, reactive artritis and undifferentiated Spondiloarthropathy – În „Harrison's Principles of Internal Medicine" – 14th Ed. Mc.Graw Hill, 1998.

CAPITOLUL XXVI

ARTRITELE INFECȚIOASE

Prof. Dr. ȘT. ȘUȚEANU, Dr. ANCA MOISE, Dr. IOANA ANCUȚA

Artrita bacteriană acută 669
Etiopatogenie 669
Morfopatologie 671
Manifestări clinice 671
Diagnostic 671
Aspecte clinice particulare ale artritelor septice negonococice 672
Tratament 674
Artrita gonococică 675
Artritele meningococice 676
Artrita tuberculoasă 676
Artritele fungice 678
Artritele virale 678
Boala Lyme 679
Bibliografie selectivă 680

Artritele infecțioase sunt suferințe articulare *rapid distructive ale articulațiilor și osului*, determinate de agenți infecțioși (bacterii, spirochete, fungi, virusuri etc.) caracterizate clinic, cel mai frecvent, prin debut și evoluție acută într-un context infecțios general. Evoluția acestor artrite a fost considerabil influențată prin introducerea antibioterapiei, dar unele particularități anatomofiziologice ale țesutului articular ca și ale agenților etiologici ridică încă probleme de diagnostic și tratament greu de depășit.

ARTRITA BACTERIANĂ ACUTĂ

Artrita bacteriană acută are drept cauză infecția intraarticulară cu germeni patogeni, fiind o urgență medicală care trebuie diagnosticată prompt și tratată eficient pentru a evita *distrucțiile articulare invalidante.*

ETIOPATOGENIE

Artritele acute bacteriene se împart după etiologie în:

1. **Artrite negonococice** determinate de Staphylococcus aureus, Streptococcus piogenes, viridans, bacili gramnegativi (*E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella typhi* și *enteritidis*, *Pseudomonas*), *Haemophilus influenzae*, *N. meningitidis*, anaerobi (*Bacteroides*, *Propionibacterium*).

2. **Artrite din cadrul infecţiei gonococice.**

Cele două tipuri de artrite infecţioase sunt diferite nu numai prin germenii implicaţi ci şi prin caracteristicile populaţiei afectate, semnele clinice şi răspunsul la tratament.

Căile de pătrundere bacteriană în articulaţie sunt:

– *calea directă* după traumatisme locale cu răni profunde penetrante, focare de osteomielită de vecinătate rupte intraarticular, infecţii ale ţesuturilor moi de vecinătate, manevre iatrogene-puncţii, aspiraţii, injectarea intraarticulară de corticosteroizi, intervenţii chirurgicale;

– *calea hematogenă* în cadrul unei bacteriemii sau stări septice.

Sinoviala este un ţesut intens vascularizat, fără membrană bazală limitantă, astfel încât este posibil accesul uşor pe cale hematogenă al bacteriilor în spaţiul articular.

Odată intrate în articulaţie, evoluţia este dependentă de interacţiunea gazdă-microbi, în sensul că nu orice prezenţă bacteriană articulară înseamnă obligatoriu infecţie.

Astfel S. aureus este mult mai agresiv dacă prezintă factor de adeziune colagenic dependent de gena CNA. Un alt factor favorizant al agresivităţii microbiene tot la stafilococ este prezenţa unui film mucoid polizaharidic numit glicocalix, cu rol de protecţie bacteriană. Glicocalix-ul este răspunzător de protecţia bacteriei faţă de antibiotice şi de aderarea la polimetacrilatul folosit la protezări.

Odată cu intrarea în articulaţie a bacteriei, macrofagele sinoviale şi polimorfonuclearele (PMN) o fagocitează. Diapedeza PMN din circulaţia generală în lichidul articular se desfăşoară în câteva ore de la prezenţa bacteriană. Concomitent are loc un proces de proliferare sinovială. Enzimele proteolitice eliberate de PMN produc pe lângă liza bacteriană lezarea sinoviocitelor, cartilajului şi osului, în grade diferite, culminând cu necroza septică a acestora. Necroza condrocitelor se produce în medie la 48 de ore de la infecţie. Procesele necrotice sunt accelerate de interleukina 1 şi *tumor necrosis factor* (TNF). Necroza septică la care participă şi enzimele proteolitice bacteriene conduce la formarea unei supuraţii în articulaţie, urmată de hiperplazia sinovială şi formarea de ţesut de granulaţie.

În afară de PMN în sinovială sunt prezente şi limfocite T-CD4, care exprimă antigene HLA clasa II şi care intervin în inflamaţia cronică secundară procesului acut.

În afară de particularităţile patogenice ale germenului implicat există factori de risc infecţioşi care ţin de eficienţa mecanismelor de apărare sau de o afectare articulară preexistentă.

Factorii de risc pentru artrita infecţioasă pot fi multipli:

a) defecte de fagocitoză ale complementului şi defecte moştenite de chemotactism sau de distrucţie intracelulară a bacteriilor;

b) deficienţe ale mecanismelor de apărare ale gazdei produse de: medicaţie imunosupresoare, corticoizi, boli cronice severe, neoplasme, hipogammaglobulinemie;

c) particularităţi ale căi de pătrundere în circulaţie şi în articulaţie: injecţii intravenoase la toxicomani, răni prin înţepare;

d) afectarea articulară preexistentă, ca de ex. în: artrite cronice, poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, artrite microcristaline şi neuropatice, protezări articulare.

MORFOPATOLOGIE

În stadiile precoce, sinoviala este edemaţiată şi infiltrată cu neutrofile; exsudatul cu neutrofile determină distrucţia cartilajului, a osului subcondral şi a capsulei articulare. Se pot forma microabcese în sinovială şi în osul subcondral; spaţiul articular capătă aspect purulent, uneori cu resturi necrotice. În timpul vindecării, proliferarea fibroblastelor şi organizarea exsudatului pot duce la anchiloza articulară.

MANIFESTĂRI CLINICE

Debutul este de obicei brusc, semnele de inflamaţie articulară se instalează în ore sau zile şi se însoţesc de durere articulară vie, impotenţă funcţională, febră şi frisoane. La bolnavii debilitaţi, care sunt sub tratament cortizonic sau imunosupresiv, semnele inflamaţiei pot fi diminuate. Artrita bacteriană care survine pe fondul unei boli articulare cronice (poliartrită reumatoidă, gută etc.) poate fi confundată cu un puseu acut al bolii de fond.

În **stadiu de artrită acută**, articulaţia interesată este intens dureroasă, tumefiată, caldă şi imobilă; ţesuturile periarticulare pot fi infiltrate, edemaţiate şi roşii-violacee. La articulaţiile mari se identifică uşor semnele de revărsat intraarticular, adesea sub tensiune.

În 50% din cazuri infecţia are ca sediu genunchiul, dar pot fi afectate şi alte articulaţii mari ca şold, umăr, pumn, gleznă, cot.

În artrita acută a şoldului durerea iradiază adesea la genunchi, iar şoldul este de obicei fixat în abducţie, flexie şi rotaţie externă; se poate observa tumefacţia coapsei şi a regiunii inghinale.

Infecţia articulaţiei sternoclaviculare şi sacroiliace, relativ rară, realizează manifestări clinice atipice (febră, durere) care pot întârzia diagnosticul.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul artritei acute infecţioase negonococice se bazează pe datele examenului clinic, pe elementele obţinute prin examenul lichidului articular şi pe datele radiologice.

Examenul lichidului articular se face prin puncţie articulară direct din articulaţia infectată, cu sau fără ghidaj tomografic, mai ales în cazul protezelor infectate. Acesta se analizează biochimic, bacteriologic şi din punct de vedere al sedimentului.

Macroscopic lichidul este tulbure sau franc purulent. În sediment el conţine peste 50 000 leucocite/mm^3 din care peste 80% sunt PMN. Un număr de circa 30 000 leucocite/mm^3 pot apărea şi în puseul de gută.

În lichidul articular glucoza este scăzută la mai puţin de 50% din valoarea glicemiei serice, iar LDH este constant crescut. Aceşti parametri biochimici nu sunt specifici pentru că există valori similare şi în inflamaţiile acute sterile din poliartrita reumatoidă.

Examenul bacteriologic este obligator, atât ca examen direct, cu coloraţie gram cât şi culturi pe medii aerobe şi anaerobe. Dacă se presupune a exista o infecţie cu *Neisseria* sau *Haemophilus* se vor utiliza medii agar-chocolate cu CO_2 5-10%.

În afară de examenul bacteriologic al lichidului se vor efectua: hemoculturi, uroculturi, examene bacteriologice ale sputei sau ale altor produse biologice în contextul unor infecţii sistemice.

Alte examene de laborator arată modificări nespecifice: leucocitoza cu deviere la stânga şi prezenţa unui sindrom inflamator (creşterea VSH, CRP).

Examenul radiologic arată modificări în dinamică. Astfel în stadiile iniţiale ale infecţiei articulare examenul radiologic pune în evidenţă tumefacţia părţilor moi şi lărgirea spaţiilor articulare. După aprox. o săptămână apare osteoporoza juxtaarticulară. Între 7 şi 14 zile apar îngustarea spaţiului articular şi eroziuni care reflectă procesul distructiv septic. Această dinamică a leziunilor este orientativă, ea depinzând de virulenţa germenului implicat. Prezenţa de gaz intraarticular sugerează infecţie cu *E. coli* sau anaerobi.

În cazul unei infecţii articulare diseminate dintr-un focar osteomielitic juxtaarticular se evidenţiază leziuni de periostită metafizară şi leziuni litice.

Cel mai dificil de interpretat sunt semnele radiologice de infecţie a unei proteze articulare. Sunt descrise zone de radiotransparenţă crescută în zona de inserţie a cimentului pe os, ulterior apărând dezinserţia acestuia de os. În aceste cazuri imagistica prin RMN şi CT evidenţiază leziunile cu mai multă acurateţe. Aceeaşi acurateţe este dată de imagistica nucleară şi în infecţiile articulaţiilor sacroiliace, sternoclaviculare. În cazul articulaţiei şoldului examenul RMN şi CT indică înaintea radiologiei clasice, eroziunile osoase şi fuzarea conţinutului septic articular în ţesuturile moi.

La nivelul coloanei vertebrale modificările radiologice se produc în câteva luni, primele sunt îngustarea spaţiului intervertebral şi proliferarea de os la marginea vertebrei. Ulterior apar leziuni litice în vertebră, care se pot extinde şi în spaţiul discal.

În cadrul explorării imagistice se poate utiliza şi scintigrafia osoasă cu techneţiu dar ea este nespecifică neputând diferenţia inflamaţiile septice de cele aseptice.

ASPECTE CLINICE PARTICULARE ALE ARTRITELOR SEPTICE NEGONOCOCICE

Poliartrita reumatoidă intens activă, seropozitivă, necesitând terapie imunosuspresoare de tip corticoid, eventual cu multiple infiltraţii intraarticu-

lare cu preparate cortizonice, este cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea artritei septice negonococice. În marea majoritate a cazurilor sursa de infecţie este tegumentul, dar sursa poate fi şi necunoscută. Cel mai adesea germenele implicat este *S. aureus* urmat de *Streptococcus* şi în foarte puţine cazuri germeni gramnegativi.

Artritele microcristaline se pot asocia şi ele cu infecţii articulare. La fel traumatismele articulare, hemartroza din hemofilii, artropatia Charcot, artrozele de şold şi genunchi.

Lupusul eritematos sistemic prin imunodepresia asociată bolii şi terapiei cortizonice poate favoriza apariţia de artrite septice.

Infecţiile articulare cu stafilococ pot fi consecinţa infiltraţiilor articulare fără a se respecta regimul şi tehnica de administrare (maxim 4 administrări/an, în condiţii de asepsie) sau abuzului de administrări de medicamente i.v. la bolnavi cu cateterizări de lungă durată şi la hemodializaţi (artrite septice cu precădere localizate vertebral şi sternoclavicular). Tot în această categorie intră şi artritele septice cu *S. aureus* la toxicomani localizările predilecte fiind la nivel vertebral, sternoclaviculare şi la articulaţiile sacroiliace.

Infecţia protezelor articulare este o entitate clinică aparte; aceasta este favorizată de intervenţii laborioase cu durată lungă, vârsta avansată a pacientului, diabet, infecţii preoperatorii extraarticulare etc. Germenii implicaţi, în ordinea frecvenţei sunt: *S. epidermitis, S. aureus*, bacili gramnegativi, anaerobi. Infecţia devine clinic manifestă la câteva luni de la intervenţie, cu dureri vii, modificări locale de culoare tegumentară, tumefacţie şi mobilitate anormală în articulaţia protezată. Febra este prezentă doar la jumătate din cazuri. Sindromul inflamator biologic este prezent dar nespecific. Radiologic se constată anomalii de stabilitate ale protezei dar ele pot fi şi de cauză mecanică, astfel încât este dificil de afirmat infecţia protezei numai pe radiografie. Scintigrafia cu techneţiu furnizează de asemenea date greu interpretabile şi nespecifice. Certitudinea infecţiei este dată de rezultatul puncţiei cu aspiraţie. Aspiratul extras trebuie examinat prin examen direct (coloraţie gram) şi prin cultură. Dacă puncţia este albă se face biopsie de sinovială care va fi cultivată pe medii aerobe şi anaerobe.

Artritele septice la pacienţi HIV pozitivi. În aceste cazuri imunodepresia favorizează infecţii cu germeni oportunişti (*S. aureus* şi chiar *Salmonella*) inclusiv cu mycobacterii şi fungi.

Alte stări morbide care favorizează apariţia artritelor septice sunt neoplaziile, diabetul zaharat, bolnavi cu arsuri întinse şi cei neurochirurgicali, mastectomia şi radioterapia, transplantul medular (artrite cu pneumococ), terapia trombolitică intraarterială (favorizează artrita septică de genunchi).

Diagnosticul diferenţial al artritelor septice este adesea dificil şi trebuie să elimine alte artropatii inflamatorii, printre care:

1. guta şi pseudoguta în puseu acut, în acest caz lichidul sinovial prezintă cristale şi este steril în ciuda unei leucocitoze de circa 30 000 leucocite/mm^3 şi a unui aspect macroscopic turbid uneori;

2. artrite inflamatorii: artrita psoriazică, sindrom Reiter, poliartrita reumatoidă, reumatismul articular acut în forme mono- și oligoarticulare, hemartroza;
3. alte artrite infecțioase: boala Lyme, artrite tuberculoase, virale, fungice;
4. inflamații ale țesuturilor moi periarticulare: piomiozita, polimialgia reumatică.

TRATAMENT

Artrita bacteriană necesită *tratament antimicrobian* precoce și drenaj articular eficace. Alegerea antibioticului (sau a asocierilor) se face ținând seama de agentul infecțios presupus sau dovedit a fi implicat în apariția artritei, de posibilitățile de difuziune intraarticulară și intraosoasă a antibioticelor, de vârsta bolnavului și bolile asociate (în special renale).

Înainte de cunoașterea rezultatelor antibiogramei și identificarea germenului se utilizează asocieri de antibiotice, urmând ca după antibiogramă să fie folosită terapia țintită.

TABELUL I

Antibiotice de prima intenție până la obținerea antibiogramei, în tratamentul artritelor septice

Bacterie	*Prima alegere*	*Alternative*
S. aureus meticilino-S	Oxacilina + gentamicina Cefazolina + amikacina	oxacilina + rifampicina pefloxacina + claritromicin
S. aureus sau epidermidis meticilino-rezistent	vancomicina rifampicina	cefotaxima + fosfomicina ofloxacina + rifampicina fucidina + lincomicina
Streptococcus grup A și B	amoxicilina	ceftriaxona
Pneumococ Enterococ	amoxicilina+gentamicina	rifampicina + fosfomicina vancomicina + amikacina
Coci gramnegativi	amoxicilina sau ceftriaxona	fluorchinolone
H. influenzae	ceftriaxona	amoxicilina/acid clavulanic piperacilina/azobactam
Bacili gramnegativi aerobi	ceftazidima + amikacina cefoperazona + ciprofloxacina	ofloxacina + gentamicina imipenem
Pseudomonas	ceftazidima + amikacina aztreonam + ciprofloxacina	imipenem + ofloxacina piperacilina + pefloxacina
B. fragilis	cefoxitina+ metronidazol clindamicina + latamoxef	lincomicina + metronidazol
Salmonella	ciprofloxacina amoxicilina + cotrimoxazol	ceftriaxona
Neidentificați	cefotaxim + vancomicina + ciprofloxacina	imipenem + rifampicina ceftriaxona + fosfomicina

TABELUL II

Difuziunea intraosoasă și intraarticulară a antibioticelor

Difuziune excelentă	*Difuziune medie*	*Difuziune slabă*
Fluorchinolone - ciprofloxacina - pefloxacina - ofloxacina rifampicina fosfomicina lincomicina clindamicina	penicilina G imipenem vancomicina cotrimazol cefalosporine generația III și IV aztreonam	aminoglicozide - gentamicina - amikacina - tobramicina

În primele 2-3 săptămâni de tratament administrarea antibioticelor se va face intravenos în doze suficient de mari, adaptate greutății corporale și vârstei. Ulterior se recomandă o terapie orală de întreținere. Intervalul optim dintre doze trebuie să fie de 6-8 ore.

Drenajul articular se face cu ac gros, atât pentru artritele septice gonococice cât și pentru cele negonococice, zilnic în primele zile, cu efectuarea unui lavaj cu ser fiziologic pentru evacuarea puroiului gros și a detritusurilor celulare.

Drenajul se face și prin artrotomie minimă (și nu largă) eventual și artroscopic atunci când aspirația cu acul este ineficientă și simptomatologia clinică nu se ameliorează în 48 de ore. Drenajul chirurgical se utilizează la șold și genunchi.

În paralel se realizează încă de la început *imobilizarea* în atelă sau aparat gipsat cu fereastra de drenaj până la ameliorarea semnelor inflamatorii, după care articulația va fi mobilizată pentru a preîntâmpina ankiloza.

ARTRITA GONOCOCICĂ

Artrita gonococică apare ca manifestare clinică la adolescenți și adultul tânăr în cadrul unei infecții diseminate. Poate fi afectată o singură articulație dar, de obicei, afectarea este poliarticulară cu tenosinovite și dermatită. Timpul de la contaminarea sexuală la infecția sistemică și articulară este în medie de 2 luni. Nu toți bolnavii cu infecție diseminată fac artrită septică gonococică.

Debutul este cu febră, frisoane și afectare articulară la nivelul pumnilor și mâinilor. În câteva zile poliartrita evoluează frecvent spre artrită septică monoarticulară. Monoartrita acută se localizează la articulațiile mari, în special coxofemurale, genunchi, pumn, glezne. Fenomenele inflamatorii pot fi intense, vii, uneori chiar cu aspect pseudoflegmonos. Diagnosticul inițial este de prezumție întrucât cultura din lichid este negativă și eventuala pozitivare necesită medii speciale. Un test fidel este PCR (*polymerase chain reaction*).

Adesea culturile din produsul uretral, cervical, rect pot fi utile pentru orientarea diagnosticului.

TABELUL III

Diagnosticul diferențial între artrita gonococică și negonococică

	Infecție gonococică	*Artrita bacteriană negonococică*
Teren	Tineri, sănătoși, adulți	Tineri, copii, bătrâni, imunodeprimați
Clinică	Poliartralgie inițial migratorie	Poliartralgie rară
	Dermatită, tenosinovită frecvente	Tenosinovita, dermatita rare
	50% poliartrită	85% monoartrita
Laborator	hemoculturi pozitive – 10% culturi pozitive în lichidul sinovial – 25%	hemoculturi pozitive – 50% culturi pozitive în lichidul sinovial – 85-95%

Leziunile cutanate, eventual preexistente, pot fi maculopustuloase sau eritematoase, cu conținut necrotic sau hemoragic, asemănătoare celor din infecția cu meningococ. Datorită faptului că germenele se izolează rar din lichidul articular este posibil ca artrita să se producă prin mecanism imunologic. Monoartrita acută se localizează la articulațiile mari, în special coxofemurale, genunchi, pumn, gleznă. Fenomenele inflamatorii pot fi intense, vii, uneori chiar cu aspect pseudoflegmonos.

ARTRITELE MENINGOCOCICE

Apar în cadrul infecțiilor sistemice. Manifestarea clasică este monoarticulară cu lichid sinovial infectat cu *N. meningitidis*. Există însă și manifestări articulare cu lichid steril. Mecanismul implicat în patogenia artritei cu lichid steril este cel imun, cu formarea de complexe imune.

Tratamentul țintit al artritei gonococice și meningococice se face cu penicilina G 10 milioane/zi, fracționat la 6 ore. Se mai poate folosi ceftriaxona 2-4 g/zi. În caz de alergii la betalactamine se poate folosi eritromicina, claritromicina și ciprofloxacin în doze corespunzătoare.

ARTRITA TUBERCULOASĂ

Creșterea incidenței artritei tuberculoase se datorează apariției în ultimul timp a formelor secundare severe de tuberculoză pulmonară (miliară și cavitară), precum și asocierii acesteia cu infecția HIV. Cel mai frecvent afectați sunt copiii. Artrita tuberculoasă poate apărea și în formele de tuberculoză extrapulmonară, precum și în situațiile în care infecția tuberculoasă nu este manifestă.

În mod obişnuit la adult tuberculoza articulară se prezintă ca o monoartrită inflamatorie cronică la şold, genunchi, pumn, asociate cu tenosinovite adiacente articulaţiei prinse şi cu adenopatia regională. La copil afectarea este spinală (morb Pott). În stadii avansate se poate evidenţia un abces rece cu diferite localizări.

Spondilita tuberculoasă reprezintă aproximativ jumătate din localizările articulare. Coloana cervicală este rar prinsă. Sacroileita unilaterală este obişnuită. Infecţia debutează la nivelul osului subcondral cu progresie în corpul vertebral şi în disc, în circa 5-6 luni apărând colapsul vertebral. Colapsul vertebral poate genera fenomene de compresie prin fuzarea abcesului rece spre canalul spinal. Extinderea paravertebrală se face pe linia muşchiului psoas până în regiunea inghinală, şi mai rar pleural şi în parenchimul pulmonar. În cazul afectării coloanei cervicale fuzarea abcesului rece poate fi laterocervical sau retrofaringian. Pot fi prinse mai multe vertebre cervicale în regiunea anterioară fără ca discurile intervertebrale să fie lezate.

Clinic se constată subfebrilitate, pierdere ponderală şi dureri spinale (în regiunea afectată) difuze dar trenante. Bolnavii pot prezenta cifoză angulară şi/sau sindroame de compresie medulară. La cei cu afectare cervicală pot fi prezente disfagia, torticolisul, tetrapareza (când abcesul fuzează în canalul vertebral).

Examenul radiologic indică iniţial distensia spaţiului vertebral şi osteoporoza platoului vertebral. Ulterior spaţiul discal apare radioopac şi pensat, reprezentând distrucţia acestuia. În paralel apar eroziuni osoase marginale anterioare, chiar distrugeri masive de corp vertebral cu colapsul acestuia şi cifoză angulară. Examenul scintigrafic cu techneţiu este nespecific indicând o hiperfixare localizată, vertebrală şi discală. Examenul CT şi RMN detectează leziunile incipiente înainte ca cele radiologice să devină evidente. Puncţia discală sub CT permit examenul microscopic direct şi cultivarea germenului (diagnostic de certitudine).

Diagnosticul pozitiv este dificil şi de obicei se face cu întârziere. Tuberculoza vertebrală trebuie diferenţiată de afectările osteoarticulare vertebrale de alte etiologii: fungice, neoplazii, mielom multiplu, granuloame eozinofilice etc.

Tratamentul spondilodiscitei TBC se face cu tuberculostatice timp de 9-12 luni în combinaţii clasice (vezi „Tuberculoza pulmonară"). În cazul complicaţiilor neurologice şi fuzări ale abcesului se intervine chirurgical.

Monoartrita tuberculoasă periferică. Articulaţiile cel mai des afectate sunt şoldul, genunchiul, pumnul şi tarsul. Diagnosticul tuberculozei articulare periferice este un diagnostic de excludere. Bolnavii au în medie vârsta de 50 de ani şi antecedente de tuberculoză pulmonară.

Modificările lichidului sinovial sunt nespecifice, fiind similare cu ale unei artroze reactivate. Pot exista creşteri ale PMN până la maxim 30 000 leucocite/mm^3. Glucoza în lichid este scăzută sub nivelul glicemiei. Nu se pun în evidenţă bacili acid alcoolorezisenţi, dar culturile vor fi pozitive la 3 săptămâni. Biopsia de sinovială indică aspecte granulomatoase cu aspect de granulom cu centru cazeificat.

ARTRITELE FUNGICE

Artritele fungice sunt boli foarte rare. Ele se întâlnesc la bolnavii HIV pozitivi şi la bolnavii cu imunodepresii majore. Fungii cel mai frecvent implicaţi în aceste infecţii sunt coccidiomicoza, blastomicoza, candidoza, sporotricoza.

Manifestările clinice ale artritelor fungice sunt foarte discrete; de obicei se întâlnesc ca mono- sau oligoartrite cu localizare la glezne, genunchi, disc intervertebral şi vertebră. Uneori poate exista şi o osteomielită fungică juxta-articulară.

Diagnosticul etiologic al artritelor fungice este foarte dificil. Analiza lichidului articular arată inflamaţie nespecifică, iar la biopsia sinovială se găseşte o inflamaţie granulomatoasă fără specificitate. Certitudinea diagnostică este furnizată de rezultatele examenului microbiologic clinic şi în culturi, realizate din fragmentul de biopsie sinovială.

Tratamentul eficace se face cu antifungice: ketoconazol, miconazol, fluconazol, itraconazol, amfotericina B.

ARTRITELE VIRALE

Unele boli virale (hepatita B, rubeola, oreionul, mononucleoza infecţioasă, adenoviroze) se manifestă în perioada prodromală cu *poliartrite autolimitate*, al căror diagnostic este sugerat de consideraţii epidemiologice.

Patogeneza acestor artrite este necunoscută, dar există unele clarificări ce decurg din studiul hepatitei B şi rubeolei, afecţiuni care se pot însoţi de poliartrită simetrică şi artralgii, asemănătoare poliartritei reumatoide.

În *hepatită B*, 10-30% din bolnavi fac artrită însoţită frecvent de adenopatii, febră, urticarie, cu câteva zile sau săptămâni înainte de apariţia icterului. Acest sindrom prodromal apare tipic când antigenul HBs este în exces faţă de anticorpi, când este prezentă hipocomplementemia şi serul conţine complexe imune de AgHBs şi anticorpi anti-HBs. Astfel de complexe imune au fost evidenţiate şi în vasele sanguine din dermul afectat ca şi în ţesutul sinovial. În condiţiile excesului de anticorpi, complexele imune dispar, artrita şi rash-ul se rezolvă şi survine hepatita francă. Tabloul clinic seamănă cu boala serului. Manifestările articulare din hepatita B răspund foarte bine la tratamentul cu salicilaţi.

În *rubeolă*, artrita de obicei debutează brusc la câteva zile după începutul erupţiei cutanate, este simetrică, poliarticulară şi are o durată scurtă (sub o lună) vindecându-se fără sechele.

La câteva săptămâni după *vaccinarea cu virus rubeolic* atenuat poate surveni de asemenea o poliartrită autolimitată benignă.

Relativ recent, virusul rubeolei a fost izolat din lichidul sinovial, atât în boala naturală, cât şi în cea indusă postvaccinal, precum şi la unii bolnavi cu suferinţe articulare cronice.

BOALA LYME

Boala Lyme este o boală infecţioasă produsă de o spirochetă (*Borelia burgdorferi*) şi este transmisă omului prin căpuşe din genul *Ixodes*. Boala este larg răspândită în SUA, Australia şi Europa. Rezervorul de spirochete în natură este reprezentat de animale domestice (câini, păsări, oi) şi sălbatice (şoareci). Inocularea se face prin înţepătura în piele de către o căpuşă *Ixodes*. După o incubaţie de 3 până la 32 de zile, agentul patogen difuzează în piele (determinând eritema chronicum migrans), în ţesutul limfatic (adenopatie regională) sau diseminează pe cale hematogenă la diverse organe (sistem nervos, cord, articulaţii) sau alte sedii cutanate.

Tabloul clinic. Boala Lyme evoluează în 3 stadii neobligatorii şi care se pot suprapune.

1. Boala începe cu *eritema chronicum migrans* (ECM), macula sau papula roşie fiind localizată iniţial la coapsă, regiunea inghinală sau axilă; poate atinge diametrul de 50 mm şi are un centru palid la locul unde a fost înţepătura. Pot exista şi leziuni secundare, multiple, anulare. Durata acestui prim stadiu este de câteva săptămâni. Se pot asocia semne generale de boală ca astenie, febră, frisoane, cefalee, redoare a cefei, mialgii şi artralgii, dar artrita francă este rară.

2. În stadiul al doilea, cu durata tot de câteva săptămâni, pot surveni manifestări neurologice (15% din cazuri) de un mare polimorfism clinic: meningită limfocitară, meningoencefalite, ataxie, radiculonevrite, come etc., precum şi afectare miocardică, constând în miopericardită sau tulburări de conducere.

3. Manifestările articulare apar în stadiul al 3-lea după mai multe luni sau ani de la debut, la jumătate din cazuri. Frecventă este poliartrita intermitentă, localizată mai ales la articulaţiile mari, cu durata de peste 6 luni, asociată sau nu cu leziuni cutanate tardive (acrodermatită cronică atrofică şi limfom cutanat).

Diagnosticul paraclinic. În boala Lyme se evidenţiază în ser *anticorpi specifici* (de tip IgM între a 3-a şi a 6-a săptămână de boală şi de tip IgG după câteva luni). Izolarea *B. burgdorferi* în sânge, ECM, LCR sau lichid articular este rară.

Lichidul articular conţine leucocite între 500-10 000/mm^3, predominant polinucleare. Examenele bacteriologice uzuale sunt negative. În sânge VSH este crescut, sunt prezente crioglobuline şi complexe imune. Factorii reumatoizi şi antinucleari lipsesc.

Examenul radiologic arată de obicei edem al părţilor moi şi foarte rar pensarea interliniei articulare şi eroziuni osoase.

Diagnosticul diferenţial – pentru determinările articulare ale bolii – se face la copil cu artrita cronică juvenilă şi reumatismul articular acut, iar la adult cu poliartrita reumatoidă şi sindromul Reiter. Determinările concomitente cutanate, neurologice, cardiace, precum şi condiţiile epidemiologice pot sugera diagnosticul.

Tratament. La adulţi tratamentul de elecţie, în stadiul precoce, este Tetraciclina 1 g/zi în doze repartizate la 6 ore, minim 10 zile până la 20 de zile dacă simptomele persistă. Se poate folosi penicilina V 2 g/zi sau eritromicina 1 g/zi. În cazul manifestărilor neurologice se prescrie penicilina G, 20 milioane/zi, intravenos, timp de 10 zile.

Tratamentul simptomatic constă în administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene, sau corticoterapie în cazurile cu determinări cardiace sau neurologice severe. Artrita răspunde la tratamentul parenteral cu penicilina şi AINS – şi numai foarte rar este necesară sinovectomia.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

KELLEY W., HARRIS E., RUDDY S., SLEDGE C. – Textbook of Rheumatology, fifth edition 1997.

MIKHALL I.S., ALARCON G.S. – Nongonococal bacterial arthritis (review). *N. Engl. J. Med.* 329:1 013, 1993.

MUNOZ-FERNANDEZ S., MARCIA M.A., PANTOJA L. şi colab. – Osteoarticular infection in intravenous drug abusers: Influence of HIV infection. *Ann. Rheum. Dis.* 52:570, 1993.

VIDYASAGAR C., MURTHY H.K. – Management of tuberculosis of the spine with neurological complications. *Ann. R. Coll. Surg.* 76:80, 1994.

CAPITOLUL XXVII

LUPUSUL ERITEMATOS SISTEMIC

Prof. Dr. ŞT. ŞUŢEANU, Dr. MIHAELA MILICESCU,
Dr. L. MACOVEI, Dr. P. IGNAT

Definiţie 681
Incidenţă 681
Etiologie 681
Patogenie 684
Morfopatologie 686
Tablou clinic 686
Explorări paraclinice 695
Lupusul indus de medicamente 698
Diagnostic 699
Evoluţie 701
Tratament 702
Prognostic 704
Bibliografie selectivă 705

Definiţie. Lupusul eritematos sistemic (LES) este o boală de etiologie necunoscută, caracterizată prin inflamaţia mai multor organe şi sisteme, asociată cu producţia de anticorpi, ce reacţionează cu antigene nucleare, citoplasmatice şi membranare. Boala se manifestă printr-un sindrom febril, astenie, fotosensibilitate, alopecie, artrită, serozită, vasculită, nefrită şi afectarea sistemului nervos central şi are o evoluţie imprevizibilă, cu perioade de exacerbare şi remisiune.

Incidenţă. Deşi LES poate apărea la orice vârstă, mai mult de 60% din pacienţi prezintă debutul bolii între 13 şi 40 ani. La copii, boala este de 3 ori mai frecventă la fetiţe, iar la adulţi până în 30 de ani proporţia de femei este de 90-95%; această predominenţă feminină scade cu vârsta. Incidenţa anuală este de 6 cazuri noi la 100 000 de locuitori. Deşi bărbaţii fac LES mai puţin frecvent decât femeile, forma lor de boală nu este blândă.

ETIOLOGIE

Etiologia LES este necunoscută. Semnele şi simptomele bolii sunt produse de anticorpi (Ac) care reacţionează împotriva constituenţilor proprii şi iniţiază inflamaţia, în diverse ţesuturi şi organe. Originea acestui proces poate fi multifactorială şi poate diferi de la un individ la altul.

1. **Infecţia virală** a fost implicată în producerea şi exacerbarea bolii. Deşi nu s-a izolat direct vreun virus la persoanele cu LES, totuşi nivele crescute de Ac. anti-rujeolă, parainfluenza, Ebstein-Barr au fost găsite variabil în LES. Este posibil ca această creştere de Ac. antivirali să reflecte activitatea policlonală a limfocitelor B şi o creştere generală de Ac. în LES.

Unele incluziuni descoperite la microscopul electronic în celulele endoteliale şi glomerulare, în piele, au fost atribuite infecţiei virale, dar ele par mai de grabă manifestări nespecifice ale injuriei celulare.

La ora actuală se încearcă detectarea proteinelor virale sau a materialului genomic la nivel tisular prin folosirea tehnicilor de tip PCR (*polymerase chain reaction*).

2. **Factorii genetici** par a fi relativ importanţi. La rudele pacienţilor cu LES, frecvenţa bolii este crescută (aprox. 5%); unii membri de familie au numai anomalii de laborator, ca teste fals pozitive pentru sifilis, Ac. antinucleari, hipergamaglobulinemie.

Studiile pe gemeni au arătat că peste 50% din gemenii monozigoţi au concordanţă pentru boală, peste 70% au Ac. antinucleari şi 87% hipergamaglobulinemie, în timp ce la gemenii dizigoţi frecvenţa LES nu diferă de cea a rudelor de gradul I.

La pacieţii cu LES au fost intens studiate antigenele de histocompatibilitate (HLA), în ideea de a pune în evidenţă diferenţele în susceptibilitate, serologie şi evoluţia bolii. Astfel, este dovedit faptul că genele asociate cu LES sunt localizate pr cromozomul 6, în regiunea care codează antigenele HLA, în special cele de clasa a II-a (DR, DQ şi DP) şi a III-a (C_2-C_4).

Deficitele homozigote ale componentelor primare ale complementului (C_2, C_{1q}, C_{1r}, C_1 inh şi C_4) conferă o susceptibilitate crescută pentru boala lupică. HLA-DR_2 şi DR_3 se asociază cu risc mare de nefrită.

Există de asemenea o puternică legătură între anumite secvenţe de aminoacizi din zona DR şi DQ a regiunilor α şi β şi producerea unor tipuri de autoanticorpi. Anticorpii anti Ro (SS-A) şi anti La (SS-B) constituie exemple în acest sens. Influenţe genetice au fost dovedite şi în cazul anticorpilor anti-ADN, anti U_1RNP şi anticoagulantului lupic.

În sfârşit, studii pe şoareci şi ulterior pe linii celulare umane au identificat şi alţi loci, de pe alţi cromozomi, ale căror gene influenţează susceptibilitatea la boală.

3. **Factorii de mediu** joacă un rol evident în unele cazuri. Astfel, expunerea la soare şi la radiaţii ultraviolete (în special cele care aparţin spectrului B), poate coincide cu debutul bolii sau cu exacerbarea sa. Expunerea la ultraviolete face ca antigenele Ro (SS-A), La (SS-B) şi U_1 RNP să evolueze către suprafaţa cheratinocitelor unde interreacţionează cu celulele T sensibilizate sau cu anticorpi, inducând o acutizare a manifestărilor cutanate. Lumina ultravioletă creşte numărul dimerilor de timină, ceea ce face ca ADN-ul să devină mai imunogen.

Episoadele infecţioase pot constitui de asemenea momentul de debut sau de recrudescenţă a bolii. Astfel, administrarea experimentală de lipopoliza-

haride bacteriene la şoareci induce o recrudescenţă a bolii. Se pare că agenţii infecţioşi şi componentele acestora (superantigene, lipopolizaharide) induc o activare policlonală a limfocitelor B şi T, fapt ce poate agrava lupusul, iar la unii indivizi predispuşi genetic pot declanşa boala.

O serie de medicamente au fost implicate în producerea lupusului sau numai a unor modificări serologice de lupus (vezi subcapitolul „Lupusul indus de medicamente").

Rolul alimentaţiei nu pare a fi cauzal, dar există numeroase studii care arată că factorii nutriţionali pot modifica boala. Astfel, dieta hipocalorică şi restricţia de grăsimi saturate întârzie semnificativ apariţia anomaliilor imune, formarea de complexe imune şi manifestările renale ale bolii. Dieta bogată în grăsimi nesaturate, conţinând acid eicosanopentanoic (ulei de peşte), pare să amelioreze anomaliile imune şi afectarea renală. Aceste diferenţe se pot datora modificării unor tipuri de prostaglandine sintetizate în astfel de diete.

4. **Influenţe hormonale** sunt posibile în LES, boala fiind mult mai frecventă la femei în perioada hormonală activă. Debutul bolii şi recrudescenţa manifestărilor sunt obişnuite în timpul sarcinii, în perioada postpartum sau la folosirea contraceptivelor care conţin estrogeni. Există o asociere, bine dovedită, între sindromul Klinefelter (cariotip XXY) şi LES, sugerând că cromosomul X poate fi un factor predispozant pentru boală. Estrogenii ar acţiona prin stimularea producţiei de Ac. anti-ADN şi diminuarea clearance-ului pentru complexe imune. Schimbările artificiale ale condiţiilor hormonale prin castrare sau tratament medicamentos (medicamente antigonadotrope, androgeni) modifică expresia autoimunităţii, influenţând favorabil manifestările bolii (nefrita) şi supravieţuirea.

5. **Autoimunitatea.** LES se caracterizează prin producerea unei mari cantităţi de anticorpi reactivi cu antigene de o mare varietate. La persoanele cu LES profilul imunologic presupune autoanticorpi multipli, funcţii alterate ale limfocitelor T şi răspuns anormal la antigene exogene.

S-a afirmat că în bolile autoimune există *o tulburare în prezentarea antigenului propriu celulelor T*, ca urmare a expresiei inadecvate a unor proteine de clasa a II-a a complexului major de histocompatibilitate (MHC). Astfel în condiţiile formării de anticorpi, limfocitele T pot răspunde dacă se asociază cu molecule de clasa a II-a MHC. Aceşti determinanţi se găsesc în special pe macrofage, pe unele limfocite, inclusiv pe celulele B şi T activate, endoteliul vascular şi celulele epidermului, fiind absente de pe majoritatea celulelor diferenţiate.

Formarea de autoanticorpi poate rezulta din *deficitul de reglare al limfocitului B*. Dacă un limfocit T poate fi făcut să răspundă la un subfragment al autoantigenului, el poate stimula celulele B autoreactive preexistente, rezultând un răspuns umoral determinat de alte zone ale autoantigenului. Gazda poate fi lipsită de limfocite T ce recunosc autoantigenul, dar, dacă autoantigenul se asociază cu antigene străine, aşa cum se întâmplă când un virus se ataşează de membrana eritrocitelor, stimularea celulelor T poate fi făcută de o proteină virală, rezultând producerea de anticorpi antimembrană eritroci-

tară. Se presupune că celulele T îndreptate împotriva antigenelor microbiene pot reacţiona cu antigene self asemănătoare din punct de vedere structural, producând activarea clonelor B autoreactive. O a doua alternativă este ca *reactivitatea celulei T să fie rezultatul alterărilor structurale* a acestor proteine. Degradarea enzimatică incompletă a nucleoproteinelor sau ADN-ului poate duce, de exemplu, la formarea de anticorpi antinucleari sau anti ADN. De asemenea, administrarea unui anumit medicament poate duce la legarea acestuia de proteine endogene şi poate induce astfel anticorpi antiproteină nou formată.

Pierderea toleranţei imune este însoţită de *activarea nespecifică a limfocitelor T*. La şoarecii lupici, activarea celulelor T cu ajutorul antigenelor specifice mitogenilor sau celulelor autologe produce eliberarea unor noi cantităţi de citokine şi interleukine capabile să activeze nespecific celulele B. La aceşti şoareci, eliminarea celulelor T helper ($CD4^+$) conferă protecţie pentru boală. De asemenea, la bolnavii cu lupus se decelează concentraţii mari de proteină bcl-2 care protejează celulele T şi B de apoptoză, crescând astfel durata de supravieţuire a acestor celule.

Există studii care sugerează că anticorpii antiidiotip pot facilita dezvoltarea autoimunităţii prin interferarea toleranţei celulelor B autoreactive. Astfel, un remarcabil model de lupus indus poate fi obţinut la şoarecii normali prin injectarea de anticorpi umani monoclonali purtători ai idiotipului 16/6, comun pentru mulţi anticorpi prezenţi în LES, iar manifestările bolii pot fi modulate prin manipularea hormonilor sexuali.

PATOGENIE

Anomaliile imunologice din LES au la bază atât *hiperreactivitatea limfocitului B* cât şi *deprimarea limfocitului Ts*. Hiperreactivitatea limfocitului B se exprimă atât în timpul bolii active cât şi în perioadele de remisiune clinică a bolii.

Subpopulaţia de limfocite Ts $CD8^+$ este deprimată şi acest defect este mai evident la persoanele cu boală activă decât la cei cu boală inactivă. Variaţia intensităţii răspunsului Ts sugerează că defectul este câştigat, deprimarea putându-se datora şi existenţei unor anticorpi limfocitotoxici.

Echilibrul limfocitelor Th/Ts este perturbat, în favoarea subpopulaţiei Th, ceea ce favorizează cooperarea acestuia cu limfocitul B şi *producerea în exces de autoanticorpi*. Cei mai frecvenţi autoanticorpi identificaţi în LES sunt cei îndreptaţi împotriva unor structuri antigenice nucleare şi citoplasmatice. Aceştia nu au specificitate de organ sau specie. Alte tipuri de autoanticorpi reacţionează cu unele membrane celulare (elemente figurate ale sângelui, celule glomerulare renale, celule neuronale).

Anticorpii nucleari se întâlnesc cu cea mai mare frecvenţă în LES; ei sunt îndreptaţi împotriva ADN dublu şi monocatenar, RNA, nucleoproteine, histone. Deoarece ADN nu este antigenic, apariţia anticorpilor anti ADN poate fi urmarea unei activări policlonale a limfocitului B sau a unei reacţii încrucişate cu alţi antigeni (lipopolizaharide, superantigene, proteine de şoc

termic). Caracteristici pentru LES sunt anticorpii care reacţionează cu ADN dublu catenar şi cu Sm, un antigen RNP (ribonuclear proteina). Mai pot fi întâlniţi în LES cu frecvenţă variabilă şi alte tipuri de anticorpi, ca anticorpii anti ADN monocatenar, antinucleoproteină, anti RNA dublu catenar, dar aceştia nu au specificitatea anticorpilor ADN dublu catenar; ei se găsesc, cu nivele variabile, în alte colagenoze majore sau alte boli autoimune. Anticorpii aparţin claselor IgG şi IgM, cei mai patogeni fiind IgG. Ar exista o asociaţie între anticorpii serici, aspectul clinic şi markerii genetici în LES (tabelul I).

TABELUL I

Asociaţia între anticorpii serici, tabloul clinic şi markerii genetici în LES

Anticorpii	*Aspect clinic*	*Antigene HLA*
Anti ADN	Nefrită	DR2
dublu catenar	Vasculită	DQB1
Anti Sm	Nefrită	DR2
	Afectarea SNC	DQW6
Anti RNP	Artrită	DR6
	Miozită	DQW8
	Fenomen Raynaud	
Anti Ro	Fotosensibilitate	DR3
	Sindrom Sjögren	DQW2.1

Prin unirea anticorpilor cu antigenele corespunzătoare se *formează complexe imune*; caracteristice sunt complexele ADN-anti ADN. Complexele imune formate prin depunerea lor tisulară iniţiază modificări imunopatologice caracteristice pentru LES. Procesul de depunere tisulară este favorizat de persistenţa mai îndelungată a complexelor imune în circulaţie în condiţiile unui *defect de epurare a sistemului reticuloendotelial*. Astfel, în LES se constată o scădere a numărului de receptori (C_{3b}) de pe suprafaţa hematiilor care, în mod normal, leagă complexele imune pentru a le prezenta sistemului fagocitar mononuclear. Totodată, reducerea receptorilor FcRg (genetic determinată) de pe suprafaţa macrofagelor face ca epurarea complexelor imune să fie deficitară, persistenţa lor în circulaţie crescând riscul depunerii tisulare.

Anticorpii reacţionează cu antigenul atât în circulaţie, cât şi la nivelul tisular – unde antigenul este prezent. În timpul formării şi depunerii complexelor imune este *activat sistemul complementului* cu formarea de polipeptide cu activităţi proinflamatorii, vasoactive şi chemotactice pentru polimorfonucleare. Afluxul de polinucleare, urmat de eliberarea de enzime lizozomale, determină apariţia leziunilor inflamatoare (de exemplu la nivel renal, al pielii) observate în LES. Depunerea de complexe imune poate să nu fie urmată însă de un proces inflamator, în condiţiile unor aspecte calitative particulare ale moleculelor de anticorpi (afinitate, izotip, capacitate de legare), ale antigenului sau ale complexului imun (mărime, configuraţie moleculară, încărcătură electrică).

Anticorpii joacă un rol în patogenia LES nu numai prin depozitarea lor în vase, dar şi prin fixarea lor la nivelul suprafeţelor celulare. Astfel bolnavii cu LES produc anticorpi îndreptaţi împotriva eritrocitelor, granulocitelor, limfocitelor, plachetelor, macrofagelor. O parte din manifestările hematologice ale bolii (anemia hemolitică, trombocitopenia, limfopenia) sunt mărturie a mecanismelor imunopatologice la nivelul ţesutului hematopoietic.

MORFOPATOLOGIE

Modificările morfologice din LES derivă direct din mecanismele patogenice. *Leziunea esenţială* este constituită din *vasculita vaselor mici*, care produce modificări în raport cu ţesuturile şi organele afectate. Pe de altă parte, se pot identifica în LES *modificări morfologice specifice*, cele mai importante fiind la nivelul renal.

În organele afectate de vasculita vaselor mici, primele leziuni sunt caracterizate de infiltrate granulocitare şi edem periarteriolar. Această etapă este urmată de infiltrate cu celule mononucleare şi în final de apariţia unui material eozinofilic relativ acelular (fibrinoid), compus din fibrină, imunoglobuline, complement şi corpi hematoxilinici. Aceşti corpi bazofilici sunt resturi nucleare asociate cu Ac. antinucleari şi sunt corespondenţii celulelor LE întâlnite in vivo. *Corpii hematoxilinici* reprezintă trăsătura histologică cea mai specifică a LES. Analiza în imunofluorescenţă demonstrează depunerea de imunoglobuline şi complement în vasele afectate.

Leziunile histologice din piele sunt variate. Biopsia din rash-ul tipic arată subţierea epidermului, disrupţia joncţiunii dermo-epidermice şi edem al dermului, cu infiltrate limfocitare concentrate în jurul capilarelor din dermul superior. Unele biopsii din leziunile cutanate pun în evidenţă numai vasculită nespecifică, iar în leziunile purpurice palpabile, *angeită leucocitoclazică.* Studiile imunopatologice ale leziunilor pielii relevă depozite de imunoglobuline şi complement la joncţiunea dermo-epidermică la 80-100% din bolnavi. Aceste depozite se găsesc mai ales în cursul LES activ, şi de obicei dispar în timpul remisiunilor prelungite.

Afectările viscerale au leziuni morfologice specifice. Astfel, la nivel splenic se observă *leziuni în "bulb de ceapă" (onion skin lesion),* constând din fibroza concentrică a pereţilor şi ţesuturilor învecinate, la nivelul arterelor centrale şi penicilare. Evidenţierea acestui tip de leziuni la pacienţii cu PTT idiopatică orientează diagnosticul către LES.

Modificările morfologice renale sunt de o mare diversitate (vezi capitolul „Tablou clinic").

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale LES sunt de o mare diversitate. Boala poate afecta rareori un singur aparat sau organ, dar de obicei este multisistemică.

Tabloul clinic este variabil, în raport cu momentul diagnosticului, dar mai ales cu extensia sa.

I. **Semnele generale sistemice** sunt mai totdeauna prezente în perioada de activitate a bolii. *Oboseala* este moderată până la severă şi frecvent poate preceda unele manifestări clasice, ca rash-ul facial sau artralgiile. Se ameliorează sub tratament corticosteroid, dar reapare precoce la un nou puseu de boală.

Pierderea în greutate este foarte frecventă (la 63-85% din bolnavi în momentul diagnosticului), mai ales în perioadele de exacerbare a LES. În cazul instalării sindromului nefrotic bolnavul poate să crească în greutate pe seama edemelor.

Febra este un semn clinic foarte frecvent; ea răspunde prompt la corticosteroizi, dar poate persista ca subfebrilitate o perioadă prelungită. Reapariţia febrei la un LES tratat corect, are semnificaţia unei infecţii, frecvent bacteriene. Infecţiile oportuniste reprezintă o cauză importantă de deces.

II. **Manifestările articulare şi musculare**. *Artralgiile* şi *artrita* reprezintă cea mai frecventă manifestare a LES (95% din cazuri); ele pot preceda afectarea multisistemică cu 6 luni până la 5 ani. Artralgiile sunt de obicei persistente, pot avea evoluţie fluctuantă şi se pot însoţi de un grad de redoare matinală. Afectarea articulară este de regulă multiplă şi are caractere inflamatorii limitate. Cel mai frecvent sunt interesate articulaţiile interfalangiene proximale şi metacarpofalangiene, genunchii, pumnii. Boala articulară este simetrică şi în 50% din cazuri poate apărea redoare matinală – elemente sugerând diagnosticul de PR. Deformaţiile articulare sunt foarte rare (15%) şi apar la bolnavii cu evoluţie îndelungată, aflaţi în tratament cu glucocorticoizi. Eroziunile la nivelul mâinii sunt rare şi, când sunt prezente, sugerează reumatismul Jaccoud.

Tenosinovitele apar la 10-13% din bolnavi şi includ epicondilita, tendinita rotatorilor braţului, tendinita achiliană (cu posibila ruptură de tendon achilian), fasceita plantară, ruptura de tendon infrapatelar. Nodulii subcutanaţi se asociază cu forme severe de boală.

Revărsatul articular, când există, este moderat şi lichidul sinovial este de obicei clar, sau foarte rar opalescent, cu leucocite în proporţie mai mică de 3 000/mm^3, majoritatea limfocite. Polinuclearele din lichid pot conţine incluzii, ca şi în PR. În lichidul sinovial se pot găsi celule LE, factor antinuclear, iar nivelul complementului este scăzut. Histopatologic afectarea sinovialei nu este specifică; la examen se găsesc material fibros la suprafaţă, proliferare celulară focală sau difuză, obliterări vasculare, rar necroză fibrinoidă.

Manifestările articulare din LES dispar în câteva zile de tratament corticosteroid şi răspunsul este mult mai bun decât în PR. Ele trebuie diferenţiate de artritele septice (monoartrite) sau de necrozele avasculare de os, care pot apărea în evoluţia unui LES tratat. Necroza aseptică este localizată cu predilecţie la nivelul capului femural, dar a fost observată şi la capul humeral, platoul tibial, oasele carpului. Afectarea este asimptomatică putând fi detectată precoce prin RMN (rezonanţa magnetică nucleară) şi TC (tomo-

grafie computerizată). Factorii care concură la apariţia acestei complicaţii sunt: vasculita ramurilor care irigă osul, tratamentul cu glucocorticoizi, fenomenul Raynaud şi dislipidemia.

Osteoporoza este o complicaţie ce apare frecvent la bolnavii cu lupus datorită în special dozelor mari şi timpului îndelungat de tratament corticonic. Sunt mai afectate oasele trabeculare, iar fracturile sunt deseori asimptomatice.

Afectarea musculară este mult mai rară decât cea articulară; ea se traduce în principal prin mialgii şi mai rar (8%) prin miozită. Clinic, bolnavii prezintă mialgii, oboseală musculară şi sensibilitate la palpare. Rareori pot fi prezente atrofii musculare marcate şi paralizii flasce. Slăbiciunea musculară se poate datora de asemenea medicaţiei utilizate (glucocorticoizi, antimalarice).

Afectarea musculară este predominent proximală şi răspunde de asemenea la corticosteroizi. Uneori enzimele musculare au titru crescut. Dacă se efectuează biopsie musculară, aceasta poate fi normală sau poate evidenţia infiltrate limfo-plasmocitare, hialinizare şi atrofii ale fibrelor musculare.

III. **Manifestările cutanate şi mucoase** se întâlnesc ca frecvenţă (85%) imediat după artralgii şi artrite; ele sunt de o mare diversitate, sunt în parte tipice şi ajută enorm la formularea diagnosticului.

Eritemul în fluture este relativ tipic şi frecvent (1/2 din cazuri); este localizat pe ambii obraji şi la rădăcina nasului. Apare de obicei după expunerea la soare, dar şi în absenţa expunerii. Eritemul în fluture poate avea evoluţie lungă, poate fi intermitent, dar se vindecă fără urme. Imunofluorescenţa evidenţiază imunoglobuline şi fracţiuni ale complementului la joncţiunea dermoepidermică.

Erupţiile maculopapuloase eritematoase, cu aspect nespecific, ca în urticarie sau după medicamente, pot avea orice localizare pe corp sau numai pe partea expusă la soare. Erupţiile se vindecă fără cicatrice sau hiperpigmentare, dar uneori pot fi persistente.

Leziunile subacute sunt relativ rare (10-14%), faţă de tipurile lezionale precedente. Ele sunt eritematoase la margine, tind să fie inelare dar cu centru neatrofic. Sunt răspândite pe tot corpul, nu ca leziunile discoide, care sunt mai ales la gât. Leziunile subacute se cicatrizează sau se pot vindeca fără urme; ele apar de obicei la pacienţii cu anticorpi anti Ro, La, cu HLA B8 şi DR3.

Leziunile discoide (lupus discoid cronic) apar la 19% din cazuri; la aproape 1/2 din bolnavi ele precedă dezvoltarea LES cu mai mulţi ani. Pot apărea şi în absenţa oricăror manifestări clinice şi serologice de lupus blânde de lupus eritematos sistemic în proporţie de 10%. Leziunile discoide se prezintă ca papule sau plăci eritematoase cu limite nete, cu centrul mai ridicat; în evoluţie ele parcurg 3 stadii: eritem, hiperkeratoză şi atrofie. Sunt dispuse pe faţă, scalp, urechi, braţe, spate.

Pacienţii cu LES şi leziuni discoide au o mai mare incidenţă a fenomenului Raynaud şi a rash-ului fotosensibil.

Alopecia este frecventă, fiind semnalată la aprox. 70% din bolnavi. Este mai frecventă în plăci şi mult mai rar difuză. Părul recreşte încet, când boala devine inactivă, dar alopecia reapare în timpul exacerbărilor. Aşa-numitul „păr lupic" este observat în cursul episoadelor de exacerbare a bolii şi se caracterizează prin faptul că este subţire, fără luciu, şi se rupe cu uşurinţă.

Leziuni cutanate de tip vasculitic apar de asemenea în timpul activităţii bolii; sunt localizate la suprafaţa de extensie a antebraţului, pe membrele inferioare, la nivelul mâinii sau degetelor. Unele leziuni vasculitice se însoţesc de ulceraţii, dar altele sunt de tip purpuric, palpabile. La biopsie leziunile purpurice relevă o angeită leucocitoclazică.

În acelaşi context se poate întâlni aspect de *livedo reticularis*, în special la membrele inferioare şi în jurul genunchilor. Livedo este datorită vasculitei vaselor mici şi poate preceda, la unii bolnavi, apariţia gangrenei. *Ulcerul în regiunea maleolară* este similar cu cel întâlnit în PR.

Se pot întâlni în LES *diverse alte tipuri de manifestări cutanate*, mai puţin specifice: edem periorbitar, urticarie, eritem multiform, leziuni buloase, edem angioneurotic, echimoze şi peteşii (prin vasculită sau trombocitopenie), lupus profundus sau paniculită. O parte din acestea exprimă o stare de *fotosensibilitate*. Bolnavii cu anticorpi anti Ro au fotosensibilitate crescută.

Leziunile mucoase (40%) sunt relativ comune în LES, pot însoţi sau nu pe cele cutanate. Mai frecvente sunt ulceraţiile – frecvent asimptomatice, la nivelul palatului moale şi dur, pe mucoasa nazală. Leziunile de la nivelul septului nazal pot conduce la perforaţii. A fost semnalată şi o traheită ulceronecrotică.

IV. **Manifestări pleuro-pulmonare** (vezi şi cap. "Determinări pulmonare în boli sistemice").

Afectarea pleurală şi/sau pulmonară în LES pot fi prezente în absenţa manifestărilor cutanate sau articulare ale bolii şi pot apărea ca primă expresie a LES.

Revărsatul pleural, moderat, serocitrin sau serohemoragic apare la 40% din pacienţi. Lichidul pleural are caractere de exsudat, are citologie nespecifică (predomină limfocitele) şi uneori celule LE. Pleurezia are evoluţie regresivă în 1-3 săptămâni, cu posibile sechele pleurale.

Determinările pulmonare în LES pot fi de tipul pneumonitei acute lupice (10%), pneumopatiei interstiţiale fibrozante (foarte rare) şi pneumonitelor bacteriene şi fungice (în special la bolnavii sub tratament corticosteroid).

Pneumonita acută lupică se caracterizează prin dispnee, durere pleurală, tuse şi eventual spute hemoptoice şi raluri umede bazale. Radiologic se evidenţiază infiltrate bazale, clasic cu aspect de atelectazie lamelară, asociate cu supradenivelarea şi fixarea diafragmului.

Examenul anatomic relevă leziuni de alveolită acută cu posibile membrane hialine şi edem interstiţial; leziunile trebuie deosebite de pneumonitele infecţioase.

Pneumopatia interstiţială fibrozantă realizează un tablou de boală interstiţială difuză subacută, cu alterarea principală a capacităţii de difuziune. Se

întâlneşte extrem de rar în LES, spre deosebire de alte colagenoze; prognosticul său este nefavorabil.

V. **Manifestări cardiace.** LES poate afecta morfologic pericardul, miocardul, endocardul şi coronarele; expresia clinică a acestor afectări este relativ rară (25% din bolnavi).

Pericardita poate fi minimă, cu frecături pericardice relativ fugace, sau lichidiană, cu aspect tipic clinic, radiologic, electrocardiografic şi ecocardiografic. Rareori poate apărea tablou de tamponadă pericardică. Evoluţia către pericardită adezivă este posibilă, dar foarte rară. Lichidul pericardic, exsudat, are numeroase celule LE. Afectarea pericardică poate fi simptomatică.

Miocardita lupică rămâne frecvent subdiagnostică, datorită manifestărilor nespecifice. Pot fi prezente numai tahicardie, galop, anomalii electrocardiografice (alungire interval PR sau modificări ST nespecifice) sau mai rar aritmii şi cardiomegalie.

Endocardită lupică (Libman-Sacks) este rar diagnosticată; ea afectează valva mitrală sau tricuspidiană şi poate fi suspectată în cazul apariţiei unor sufluri sistolice recente, excluzându-se endocardita infecţioasă şi suflurile „inocente". Endocardita verucoasă este prezentă la necropsie, la aproape toţi bolnavii. În mod obişnuit vegetaţiile se găsesc în apropierea marginii valvei şi constau în acumularea de complexe imune, celule mononucleare, corpi hematoxilinici, fibrina şi trombi plachetari. Dacă se suprapune o endocardită bacteriană, valva respectivă va fi afectată suplimentar.

Afectarea coronară în LES poate fi expresia unei vasculite lupice sau unei ateroscleroze coronare accelerate, morfologic relativ frecvent întâlnită la pacienţii trataţi, peste 1 an, cu corticosteroizi. Se pot găsi, ca semn de boală coronară, numai modificări electrocardiografice de ischemie miocardică sau anomalii de perfuzie scintigrafică. Infarctul de miocard, moartea subită, prin afectare coronară, au fost semnalate în LES, la persoane tinere.

VI. **Manifestări vasculare.** *Fenomenul Raynaud* apare la aprox. 20% din bolnavi şi poate preceda cu mai mulţi ani dezvoltarea LES multisistemic. Manifestările clinice sunt tipice, dar în cazurile severe pot apărea gangrene digitale. Răspunsul terapeutic este bun la corticoizi, ciclofosfamidă, spre deosebire de fenomenul Raynaud din sclerodermie.

La aprox. 10% din cazuri apar *tromboflebite*, uneori recurente, ca şi *ocluzii arteriale*, pe arterele periferice sau cerebrale. Episoadele vasculare trombotice – cu diverse localizări – sunt evident mult mai frecvente la pacienţii cu anticoagulant lupic, decât la cei fără această anomalie.

Purpura trombotică trombocitopenică (PTT) a fost semnalată foarte rar la pacienţii cu LES.

Hipertensiunea arterială se poate datora tratamentului cu glucocorticoizi sau afectării renale în cadrul bolii.

VII. **Manifestări gastrointestinale.** Bolnavii cu LES au, relativ frecvent, tulburări digestive nespecifice (anorexie, greaţă, vărsături), dependente în parte, de medicaţia administrată. Unele tulburări gastrointestinale au un grad de specificitate, demonstrat de verificările anatomice.

Cea mai comună manifestare gastrointestinală este *durerea abdominală*; la majoritatea pacienţilor însă ea este asociată unei alte afecţiuni digestive, nelegată de LES. Cauza durerii abdominale din LES nu este bine precizată. Unii pacienţi cu dureri au arterită mezenterică, verificată arteriografic. Leziunile de vasculită se pot manifesta însă prin ulcere ileale sau colonice, care pot perfora, producând tablou de abdomen acut. Enterita regională, cu eroziuni şi ulceraţii ale mucoasei intestinale, pot fi de asemenea, la originea durerilor abdominale.

Ascita de volum mic, a fost semnalată la 4% din bolnavi; ea poate fi adezivă şi asociată cu enteropatie cu pierdere de proteine şi hipoalbuminemie.

Disfagia, mult mai rară decât în sclerodermie, apare datorită diminuării peristaltismului esofagului inferior sau secundar unor ulceraţii.

Pancreatita, de asemenea rară, coexistă cu alte localizări în evoluţie ale LES. Creşterea amilazelor serice este nespecifică pentru că nivelul mare al acestora poate apărea şi în afara pancreatitei.

Hepatomegalia ar fi prezentă la 30% din bolnavii cu LES, dar rareori se însoţeşte de tulburări clinice sugerând o afecţiune hepatică. La 1/3 din bolnavii cu LES activ multisistemic, se pot găsi creşteri serice ale enzimelor hepatice. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot produce însă o creştere a SGOT, SGPT, LDH şi fosfatazei alcaline. Biopsia hepatică la bolnavii cu afectare hepatică clinică sau cu anomalii enzimatice relevă leziuni de hepatită cronică activă, hepatită granulomatoasă, încărcare grasă. Există astfel în LES o discrepanţă între aspectul clinic şi de laborator şi modificările morfologice.

VIII. **Ganglioni limfatici, splină, timus**. *Splenomegalia* moderată este prezentă la 20% din pacienţi, mai ales la copii. Se poate însoţi sau nu de anemie hemolitică. Leziuni arteriolare splenice „în bulb de ceapă" sunt de asemenea prezente la 15% din cazuri.

Adenomegalie moderată, generalizată sau localizată la 1-2 grupe ganglionare, este prezentă la 50% din cazurile de boală activă. Limfadenopatia este mai frecventă la copii şi tineri, decât la adulţi.

Afectarea timusului este posibilă, ca timom sau miastenia gravis; uneori LES apare după timectomie.

IX. **Manifestări ale sistemului nervos**. Afectarea sistemului nervos este frecventă în LES, iar manifestările sale clinice şi biologice extrem de diverse. Un aspect deosebit îl constituie dificultatea stabilirii etiologiei funcţionale sau organice a anomaliilor, încadrarea lor în boala lupică, stabilirea caracterului activ sau inactiv şi stabilirea altor cauze ale acestor manifestări.

Dintre *manifestările neuropsihice* cu caracter funcţional sunt semnalate: depresia, mania/hipomania, anxietatea, tulburările afective, de personalitate şi comportament. Dintre *manifestările cu caracter organic* se remarcă: psihoza, tulburările cognitive, cefaleea, convulsiile, neuropatiile, accidentele vasculare cerebrale, sindromul organic cerebral, coma, meningita, mielita transversă, paraliziile şi tulburările de mers.

Neuropatia periferică se întâlneşte la aprox. 14% din bolnavi; ea poate fi senzitivă sau senzitivo-motorie şi este de obicei asimetrică (mononevrita

multiplă). Coexistă cu alte elemente de LES activ. La majoritatea pacienţilor tratamentul corticosteroid duce la retrocedarea gradată a tulburărilor, în afara situaţiilor când afectarea nervoasă periferică este produsă prin vasculită (vasculopatia vasa nervorum).

Nervii cranieni pot fi de asemenea afectaţi, în contextul unei boli active sau altor manifestări neuropsihice. Pareza facială, ptoza, diplopia, nevrita optică, frecvent regresive, pot fi produse de LES.

Afectarea sistemului nervos central (SNC) este mai frecventă şi mai severă decât a sistemului nervos periferic.

Accesele convulsive, în absenţa insuficienţei renale, HTA, se produc la 15% din bolnavii cu LES; ele pot îmbrăca aspect de grand mal, petit mal, accese temporale. Pot apărea de la începutul bolii şi pot persista timp de mai mulţi ani, chiar în absenţa elementelor de boală activă.

Organic brain syndromes (OBS) se caracterizează prin tulburări de orientare, percepţie, memorie şi ale funcţiilor intelectuale; uneori îmbracă aspect de psihoză organică acută, fulminantă. Recuperarea completă sau cu minime tulburări reziduale a OBS este posibilă, deşi OBS este o manifestare de LES sever şi coincide cu o boală multisistemică.

Cefalee severă apare cu o oarecare frecvenţă în lupus; ea se poate asocia cu convulsii, OBS, sau poate fi un sindrom izolat (aspect migrenos), înaintea dezvoltării altor manifestări clinice de LES, dar cu modificări serologice prezente. Cefaleea dispare după tratament cortizonic.

Anomalii ale lichidului cefalorahidian sunt prezente la 32% din bolnavii cu manifestări neurologice sau/şi psihiatrice. Uneori ICR poate sugera un proces infecţios. La 1/2 din bolnavi proteinele sunt crescute în LCR, iar citologia este necaracteristică (limfocite, hematii); fracţiunea C_4 a complementului este scăzută.

Electroencefalograma este frecvent anormală în timpul episoadelor de tulburări neuropsihiatrice, dar anomalii minore de EEG, difuze sau focale, se pot găsi şi în LES fără afectarea SNC.

Modificările morfologice în SNC sunt în principal de tip vasculitic, cu necroză fibrinoidă şi proliferări intimale; se întâlnesc, mai ales la bolnavii cu convulsii, microinfarcte, hemoragii intracerebrale, hemoragie subarahnoidiană. Studiile de imunofluorescenţă arată depuneri de IgG şi C_3, la nivelul plexurilor coroide.

X. **Manifestări renale**. LES afectează rinichiul în aproape toate cazurile. Proteinuria persistentă este semnul clinic cel mai frecvent de nefrită lupică; ea se asociază variabil cu hematurie, leucociturie şi cilindrurie. Studiile în imunofluorescenţă ale biopsiilor renale sau post mortem, arată depozite de imunoglobuline sau complement la aproape toţi bolnavii. Cu toată urmărirea de laborator atentă, la aproape 30% nu se constată anomalii urinare. Stabilirea tipului şi severităţii afectării renale sunt foarte importante, deoarece de ele depinde prognosticul şi implicaţiile terapeutice.

Au fost identificate şi acceptate (clasificarea OMS) 6 tipuri morfologice de afectare renală în LES, clasificarea efectuându-se pe baza datelor de

microscopie, imunofluorescenţă şi microscopie electronică. Tipul şi severitatea modificărilor morfologice renale par a nu avea o relaţie strânsă cu alte manifestări de LES, care pot fi uşoare sau severe; ele vor fi prezentate sumar.

1. *Aspect normal* la PBR (puncţie biopsie renală).

2. *Nefrita lupică mezangială* (tip II A şi II B) este o formă de afectare renală minimă; nu are expresie clinică, bolnavii pot avea examen urinar normal sau proteinurie şi hematurie minime, tranzitorii.

Histologic glomerulii pot fi optic normali sau au creşteri minime, neregulate, ale celulelor mezangiale. Diagnosticul depinde de demonstrarea prezenţei IgG şi C_3 în mezangiu sau în pereţii capilarelor.

Există posibilitatea trecerii de la nefrita mezangială minimă, la o altă formă (de ex. proliferativă), dar în LES corect tratat modificările histologice nu evoluează.

3. *Nefrita lupică proliferativă focală* (sau focală medie) se manifestă prin proteinurie, microhematurie şi excepţional prin sindrom nefrotic şi/sau insuficienţă renală. LES este de regulă activ, adesea febril şi cu determinări extrarenale severe.

Histologic, nefrita focală se caracterizează prin proliferarea segmentară a unor ghemuri glomerulare, altele rămânând normale. La microscopia optică peste 50% din glomeruli sunt afectaţi, cu proliferare segmentală, dar la unii există şi o proliferare mezangială. Imunofluorescenţa arată depunere de imunoglobuline şi C_3 în mezangiu la toţi glomerulii; depuneri electronodense se găsesc în microscopia electronică, în mezangiu, şi uneori subendotelial, subepitelial şi în membrana bazală (MB).

Tratamentul cu corticosteroizi în doză adecvată controlează acest tip de determinare renală, cu normalizarea examenului de urină. Progresia către o nefrită difuză proliferativă este posibil, dar improbabilă dacă se obţine remisiunea clinică şi serologică a LES.

4. *Nefrita lupică proliferativă difuză* este o formă de afectare renală severă, cu evoluţie sclerozantă şi spre insuficienţă renală. Aspectul clinic este de proteinurie moderată sau sindrom nefrotic şi insuficienţă renală uşoară, până la severă. Hipertensiunea arterială este variabil prezentă. În cazul lupusului activ se găsesc anticorpi anti-ADN nativ şi scăderea valorilor C_3 şi C_4.

Leziunile histologice proliferative sunt inegale, dar se găsesc la toţi glomerulii; scleroza glomerulară poate fi prezentă sau absentă la biopsia iniţială. Modificările glomerulare sunt variate: necroză fibrinoidă, proliferare endocapilară, semilune, resturi nucleare, corpi hematoxilinici, trombi hialini. Se pot de asemenea găsi markeri de boală interstiţială activă, cu infiltrat celular interstiţial şi leziuni epiteliale tubulare acute.

Datele de imunofluorescenţă arată depuneri de imunoglobuline şi complement în mezangiu, în peretele capilarelor, de-a lungul membranelor bazale tubulare şi chiar în interstiţiu. Depozite electronodense se găsesc la toţi glomerulii, în mezangiu, în ariile subendoteliale şi subepiteliale şi în MB.

Prognosticul acestui tip de nefrită lupică s-a îmbunătăţit substanţial, după aplicarea metodelor moderne de tratament ale LES şi insuficienţei renale

(peste 80% supravieţuire la 5 ani); el depinde, în afară de tratament, de gradul de activitate şi de scleroză a leziunilor nefritice.

5. *Nefrita lupică membranoasă* realizează un tablou de sindrom nefrotic, cu sau fără microhematurie; sindromul nefrotic poate fi persistent şi poate avea o slabă progresiune spre insuficienţă renală în 10-15 ani.

Manifestările serologice de activitate a LES pot fi absente, chiar în prezenţa nefritei membranare, iar nivelele C_3 pot fi normale sau scăzute.

Aspectul histologic este similar cu cel al glomerulonefritei membranoase idiopatice, cu îngroşarea considerabilă a MB glomerulare. La imunofluorescenţă se găsesc imunoglobuline de-a lungul MB şi subepitelial.

Prognosticul nefritei lupice membranoase este în general bun; sub tratamentul corect al LES tranziţia spre o nefrită proliferativă difuză este posibilă, dar foarte rară.

6. *Nefrita lupică sclerozantă* reprezintă stadiul final al nefritei proliferative şi uneori al nefropatiei membranare lupice.

În LES, poate să apară o *nefropatie interstiţială*, obiectivată histologic la aprox. 50% din bolnavi. Ea se întâlneşte, mai frecvent, în nefrita lupică proliferativă difuză şi mai rar în cazurile fără afectare glomerulară. Determinarea interstiţială poate fi apreciată numai la explorarea funcţională renală şi uneori se prezintă ca o acidoză tubulară renală.

Leziunile histologice sunt de tipul infiltratului celular, difuz sau focal, cu alterări tubulare (atrofii tubulare), scleroză arteriolară şi variabil fibroză interstiţială.

Bolnavii cu LES sunt mai susceptibili la infecţii (inclusiv urinare), care sunt recidivante şi pot influenţa evoluţia bolii. Complicaţiile renale pot fi favorizate şi de utilizarea AINS care pot produce azotemie, proteinurie şi insuficienţa renală.

Prognosticul bolnavilor cu nefrită lupică s-a îmbunătăţit în ultimii ani datorită unei recunoaşteri precoce (prin biopsie renală) şi tratamentului corespunzător (imunosupresie eficientă).

Anomaliile menstruale şi sarcina. Bolnavele cu LES au anomalii ale ciclului menstrual, prin boală sau prin tratament corticosteroid, dar perioadele menstruale reapar în cazul remisiunii bolii şi reducerii dozelor de corticosteroizi. LES poate fi declanşat de sarcină, sau boala poate fi exacerbată de sarcină sau imediat post partum. Se pare că pacientele cu exacerbare în timpul sarcinii şi post partum, au boală renală activă şi LES cu 6 luni înainte de sarcină.

Avortul spontan şi naşterea prematură sunt comune la pacientele cu LES activ, netratat. Sarcina se desfăşoară normal, la pacientele cu boală bine controlată şi care iau mai puţin de 15 mg prednison/zi, cel puţin 6 luni înainte de concepţie.

Avortul terapeutic are valoare relativ mică în LES, pentru că poate determina exacerbarea bolii. Ca metode contraceptive sunt permise dispozitivele intrauterine, iar contraceptivele orale sunt contraindicate.

EXPLORĂRI PARACLINICE

1. La bolnavii cu LES activ sunt prezente multiple **modificări hematologice.**

Anemia normocitară, normocromă, prin întârzierea hematopoiezei, este cea mai frecventă formă de anemie; ea poate fi însă relativ severă, cu hematocrit sub 30%, la 1/2 din bolnavi. La 10% din cazuri se găseşte o anemie hemolitică cu test Coombs pozitiv, deşi acest test poate fi pozitiv, ca o anomalie serologică izolată, fără elemente de hemoliză. Anemia se poate datora de asemenea insuficienţei renale, hemoragiilor, dietei, medicaţiei administrate sau, cel mai frecvent, asocierii mai multor cauze.

Clasică este *leucopenia* moderată, sub 4 000 leucocite/mm^3, cu limfopenie absolută în boala activă. Leucopenia apare prin mecanism imun, dar poate fi datorată şi medicaţiei utilizate şi disfuncţiei medulare. Limfopenia (mai puţin de 1 500 limfocite/mm^3 în special scăderea celulelor T supresoare) se observă în cursul perioadelor de activitate ale bolii. Leucocitoza este mai ales prezentă în caz de infecţii asociate sau în cursul corticoterapiei.

Trombocitopenia moderată, în jur de 100 000 mm^3 se găseşte la aproape 1/3 din bolnavi; rareori este severă şi însoţită de purpură. La majoritatea bolnavilor cu LES, chiar fără trombocitopenie, se găseşte un factor antiplachetar la suprafaţa trombocitelor.

Anticoagulantul lupic poate fi identificat prin prezenţa alungirii timpului de protrombină şi a timpului parţial de tromboplastină, dar cu valori normale ale timpului de sângerare şi coagulare. Nu se asociază cu sângerarea decât atunci când este prezentă trombocitopenia. Se ştie că există o relaţie semnificativă între anticoagulantul lupic şi tromboză; trombozele arteriale şi venoase, infarctul cerebral, trombocitopenia, sunt mai frecvente la pacienţii cu anticoagulant lupic. El dispare după doze mari de corticosteroizi.

Se pot evidenţia de asemenea inhibitori care inactivează specific factori de coagulare (II, VIII, IX, XII); aceste anomalii pot explica sângerările majore care apar la biopsii sau la alte intervenţii chirurgicale.

Testele serologice fals pozitive pentru sifilis sunt prezente la 25% din bolnavi; această anomalie este mai frecventă la pacienţii care au anticoagulant lupic şi este probabil ca anticoagulantul lupic să se dezvolte ca anticorpi (IgG) împotriva fosfolipidelor, necesare pentru coagulare (anticorpi anticardiolipinici). Testele pentru sifilis sunt fals pozitive pentru că antigenele folosite în teste sunt fosfolipide.

VSH este crescută la aproape toţi bolnavii cu LES; în general se corelează cu activitatea bolii, putând reveni la normal în perioadele de boală inactive.

2. **Anomalii imunologice.** LES este o boală caracterizată prin anomalii complexe ale sistemului imun. Aceste anomalii se manifestă primar prin prezenţa de mai multe tipuri de autoanticorpi în ser, dintre care cea mai mare semnificaţie clinică o au anticorpii împotriva antigenelor nucleare. Anomaliile

imunologice din lupus sunt mai pronunţate în boala activă şi sunt mai şterse sau absente când boala este inactivă. Identificarea anomaliilor imunologice constituie un element esenţial în diagnosticul LES.

a) *Fenomenul LE şi celula LE.* Celulele LE au fost puse în evidenţă pentru prima oară de către Hargraves în măduva hematopoietică a bolnavilor cu LES. Ele sunt polinucleare care au fagocitat corpii LE.

Formarea celulelor LE se desfăşoară în mai multe etape, care au putut fi studiate cu ajutorul microscopiei în contrast de fază. Aceste etape se pot astfel sintetiza:

– *Factorul seric* (factorul lupic sau factor Haserick) este constituit din anticorpi antidezoxiribonucleoproteină; acesta acţionează asupra nucleului unui leucocit polinuclear, determinând leziuni, în principal depolimerizarea acidului dezoxiribonucleic, traduse microscopic prin ştergerea reţelei cromatine şi aspectul omogen al nucleului. Alterările concomitente ale citoplasmei permit expulzarea mesei nucleare omogene, numită şi corp LE.

– *Corpul LE*, ca urmare a unui fenomen chemotactic, este înconjurat de PN viabile, rezultând fenomenul rozetei LE.

– *Fagocitarea corpului LE de către un PN* duce la constituirea celulei LE. Ea are o morfologie caracteristică care-i permite identificarea relativ uşoară; în concavitatea nucleului unui PN se găseşte o foarte voluminoasă incluziune omogenă, colorată în roz-siclamen cu hematoxilineosină. Formarea celulelor LE reclamă prezenţa de AC reactivi cu ADN-histonă şi complement.

Celulele LE sunt prezente la aprox. 80-85% din bolnavii cu LES; în perioadele de remisiune a bolii, celulele LE scad ca număr sau pot fi absente. Ele pot fi prezente sporadic, la un mic procent de bolnavi cu PR, în special sindrom Felty, sindrom Sjögren, polimiozită-dermatomiozită.

b) *Imunitatea umorală şi celulară.* LES este caracterizat prin producerea unui mare număr de autoAc. Ei pot fi împărţiţi în două clase: autoAc care nu sunt specifici pentru un ţesut şi reacţionează cu Ag prezente în mai multe ţesuturi şi organe (de ex. autoAc faţă de Ag nucleare şi citoplasmatice); autoAc care sunt specifici pentru un ţesut de exemplu autoAc faţă de elementele sistemului hematopoietic (eritrocite, leucocite, trombocite) sau autoAc faţă de Ag specifice de ţesut (tiroidă, ficat, muşchi etc.).

Lista antigenelor celulare din LES faţă de care pot să reacţioneze Ac este extrem de mare (tabelul II).

Pentru LES, au valoare extrem de importantă sub raportul specificităţii, prezenţa de Ac anti ADN dublu catenar, dar şi prezenţa de Ac anti Sm, SS-A, SS-B, subgrupe de Ac anti ARN. Unii Ac au reacţii încrucişate cu mai mult decât un Ag (ADN şi cardiolipină sau IgG şi nucleoproteină).

c) În LES există *modificări ale proteinelor serice*, ele reflectând perturbarea imunităţii.

Electroforeza proteinelor serice evidenţiază o creştere a globulinelor, în special a gamaglobulinelor şi o scădere a albuminelor, mult mai pronunţată la bolnavii cu sindrom nefrotic.

TABELUL II

Lista antigenelor celulare din LES

Antigene	*Comentarii*
Nucleare	Prezenţi la majoritatea, dar nu la toţi
ADN nativ (dublu catenar)	Specifici în LES
ADN denaturat (simplu catenar)	Pot reacţiona încrucişat cu ADN dublu catenar. Titruri înalte în LES; titruri joase şi în alte boli
Histone H1, H3-H4	LES
Histone H2A-H2B	Mai frecvent în LES indus medicamentos
Sm	La o minoritate de pacienţi cu LES, dar negăsit la alţi pacienţi
Ribonucleoproteină nucleară	Găsiţi în LES, dar titruri mari sunt în boala mixtă de ţesut conjunctiv
Antigene nucleolare	Sclerodermie, LES, sindrom Sjögren
SS-B (La, Ha)	Sindrom Sjögren, LES
SS-a (Ro)	Sindrom Sjögren, LES
Antigenul nuclear al celulelor proliferante	LES
Citoplasmatice	Mai puţine informaţii legate de ele
Ribonucleoproteina ribozomală	LES
Mitocondrie	Ciroza biliară primitivă, LES
Antigene microsomale	Hepatita cronică activă, cancer
Lizozom	LES
ARN mono-catenar, ARNt	LES
SS-B şi SS-A	Sindrom Sjögren, LES
Determinanţi ai membranelor celulare	Comuni în LES
hematii	Pot apărea fără hemoliză importantă
celule albe	Granulocite, celule T şi B
trombocite	În mod comun fără trombocitopenie
Lipomodulină	LES, poliartrită reumatoidă
Receptori	Insulină, IL-2, altele
Ia	Interferează cu funcţiile imune
Altele	
Proteine intracelulare de suport şi ale fusului mitotic	LES şi alte boli reumatice
Imunoglobuline	Artrita reumatoidă juvenilă, poliartrita reumatoidă, sindrom Sjögren
Fosfolipide (cardiolipina)	Pot reacţiona încrucişat cu ADN

Determinarea cantitativă a imunoglobulinelor serice prin imunodifuzie, arată o creştere variabilă a tuturor imunoglobulinelor, în special IgG şi IgM. Crioglobulinele şi tipul mixt IgG-IgM sunt crescute la aprox. 10% din bolnavi.

Factorul reumatoid este prezent la aprox. 15% din cazurile cu LES, iar nivelele complementului seric sunt de obicei scăzute, în special în afectarea renală. Complexele imune circulante sunt de obicei crescute.

d) În LES există şi *alterări ale imunităţii induse celular.* Studiile iniţiale în LES s-au referit la testele cutanate de hipersensibilitate încrucişată la antigene comune ca: tuberculină, streptochinază, streptodornază etc., ca şi la anti-

genele nucleare, ca de exemplu ADN. Răspunsul *in vitro* al limfocitelor de la pacienţi cu LES la mitogene, ca fitohemaglutinina a fost găsit scăzut sau normal. Folosind antigene nucleare pentru transformarea limfocitelor s-au găsit răspunsuri variabile. S-a crezut că aceste situaţii confuze despre imunitatea celulară pot fi clarificate prin studierea concentraţiei şi proporţiilor de celule B şi T în sângele periferic. Iniţial s-a constatat că celulele B sunt crescute şi celulele T scăzute. Studii ulterioare au arătat importanţa unor autoanticorpi circulanţi, în special antilimfocitari, care în aparenţă sunt capabili să reacţioneze cu limfocitele atât *in vivo* cât şi *in vitro* dând numărătoare falsă pentru celulele B. Nivelul anticorpilor antilimfocitari fluctuează cu activitatea bolii.

Numărul de limfocite B din sânge este normal, dar există hiperactivitatea lor. *In vitro* produc nivele anormale de imunoglobuline, în absenţa stimulilor exogeni. Anticorpii produşi spontan arată activare policlonală, unii dintre ei sunt autoanticorpi, alţii reactivi cu antigeni non „self". Este posibil ca producţia de anticorpi să nu fie strict policlonală şi să fie disproporţionată producţia de autoanticorpi împotriva unor constituenţi „self" – nucleul celular.

Numărul de limfocite T periferice este scăzut, mai ales subpopulaţia T supresoare. Numărul celulelor T helper este mai puţin afectat. Funcţional ele sunt hiperactive. La bolnavii cu LES se găseşte un număr de limfocite T circulante purtătoare de antigen Ia, – caracteristică fenotipică asociată cu activarea limfocitelor T. A fost intens studiată funcţia limfocitelor T supresoare. S-a constatat că în boala activă limfocitele T, de cele mai multe ori, sunt incapabile de inhibare prin mitogen sau diferenţiere şi proliferare a limfocitelor B, sau răspunsuri proliferative ale altor limfocite T. Defectul rezultă din incapacitatea de generare a semnalelor supresive a limfocitelor T şi nu în răspunsul celulelor la alte semnale.

LUPUSUL INDUS DE MEDICAMENTE

O serie de medicamente pot determina un sindrom lupus-like, manifest clinic sau numai prin apariţia anticorpilor antinucleari. Medicamentele implicate pot de asemenea să agraveze un LES preexistent. Lupusul indus de medicamente apare mai frecvent la bărbaţi.

Lista medicamentelor care pot induce un sindrom lupic este mare (tabelul III) dar mai importante sunt: hidralazina, procainamida, izoniazida, alfa metildopa, fenitoina sau alte anticonvulsivante, clorpromazina. Penicilinele, sulfonamidele, tetraciclina, sărurile de aur, anticoncepţionalele orale pot mai de grabă să agraveze un LES preexistent.

Tabloul clinic constă în subfebră, mialgii, rash, eventual serozită; determinările renale şi neurologice sunt neobişnuite. Nu există diferenţe între manifestările clinice lupice, produse de diversele medicamente. La marea majoritate a pacienţilor simptomatologia clinică se remite după întreruperea administrării medicamentului.

TABELUL III

Medicamentele implicate în producerea unui sindrom lupus-like

Cardiovasculare:	Procainamidă
	Chinidină
Antihipertensive:	Hidralazină
	Metildopa
	Reserpina
Antimicrobiene:	Izoniazidă
	Penicilină
	Sulfonamide
	Griseofulvin
	Streptomicină
	Tetraciclină
	Nitrofurantoină
Anticonvulsivante:	Fenitoină
	Nefentoin
	Ethosuximid
	Primidone
Antitiroidiene:	Propil tiouracil
	Metil tiouracil
Psihotrope:	Clorpromazină
	Carbonat de litiu
Diverse:	D-penicilamină
	Contraceptive orale
	Fenil butazonă
	Săruri de aur
	Allopurinol

Tabloul serologic este asemănător cu cel al LES, în timp ce serologia poate prezenta anomalii timp de 1 an. Anticorpii antihistone se găsesc la 95% din bolnavii cu lupus indus medicamentos. Astfel, procainamida determină apariţia de anticorpi anti H2A şi H2B, în timp ce hidralazina induce formarea de H1 şi H3H4 antihistone. Cu toate că anticorpii anti ADN monocatenar se evidenţiază mai frecvent după tratamentul cu izoniazidă, pot apărea şi anticorpi anti ADN nativ. Complementul seric este normal.

Patogenia sindromului reflectă interacţiunea între gazdă şi medicament. S-a sugerat că persoanele care dezvoltă un sindrom lupus-like după medicamente, ar avea o „diateză lupică" sau ar fi predispuşi genetic. Astfel s-a demonstrat o strânsă asociaţie între lupusul indus de hidralazină şi HLA-DR; el apare numai la persoanele cu acetilare hepatică lentă a medicamentului, viteza acetilării fiind determinată genetic.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv de LES a ajuns un diagnostic comun şi relativ uşor, în cazurile tipice: femeie tânără cu subfebrilitate, poliartralgii persistente, erupţie în fluture şi o afectare viscerală (nefrită, pleurezie, anemie etc.). Aso-

ciaţia poliartrită şi manifestări cutanate este extrem de sugestivă. În formele severe de boală, cu afectare multisistemică, deseori diagnosticul se impune, mai ales în prezenţa manifestărilor cutanate. Când manifestările clinice sunt izolate (glomerulonefrită aparent primitivă, pericardită sau pleurezie, tulburări neurologice etc.) diagnosticul pozitiv se bazează în principal pe explorările paraclinice, care trebuie efectuate la orice suspiciune de boală.

În scopul uşurării diagnosticului de LES şi pentru necesităţi de clasificare, Asociaţia Americană de Reumatologie *a elaborat criterii, unanim acceptate*. Criteriile ARA revizuite în 1982, prevăd că diagnosticul de LES poate fi formulat dacă sunt prezente 4 din cele 11 criterii, identificate simultan sau seriat, după un interval de observaţii şi urmărire (tabelul IV).

Diagnosticul diferenţial al LES include boli extrem de numeroase şi relativ disparate (tabelul V).

TABELUL IV

Criteriile ARA (revizuite 1982) pentru clasificarea LES

1. Rash malar	Eritem fix, plat sau reliefat pe eminenţele malare cu tendinţa de limitare la nivelul şanţului nazo-labial
2. Rash discoid	Pete eritematoase cu descuamare cheratozică şi astuparea foliculilor; cicatrice atrofică pe leziuni vechi
3. Fotosensibilitate	Rash cutanat după expunere la soare, observată de pacient şi de medic
4. Ulceraţii orale	Ulceraţii orale sau nasofaringiene nedureroase, observate de medic
5. Artrită	Artrită neerozivă la 2 sau mai multe articulaţii periferice, caracterizată prin sensibilitate, tumefacţie sau lichid
6. Serozită	a) Pleurită – istoric de durere pleuritică sau pleurală sau revărsat pleural demonstrat b) Pericardită – documentată ECG sau prin frecătură sau prin identificarea de lichid pericardic
7. Anomalie renală	a) Proteinurie persistentă peste 0,5 g/24 ore sau peste 3+ *sau* b) Cilindri celulari: hematici, granuloşi, tubulari, micşti
8. Afectare neurologică	a) Convulsii – în afară de medicamente sau tulburări metabolice cunoscute (uremie, cetoacidoză, tulburări electrolitice) *sau* b) psihoză
9. Anomalii hematologice	a) Anemie hemolitică sau b) leucopenie sub 4 000/mm^3 la 2 sau mai multe determinări *sau* c) limfopenie sub 1 500/mm^3 sau d) trombocitopenie sub 100 000/mm^3
10. Anomalii imunologice	a) Celule LE + *sau* b) Anticorpi anti ADN nativ în titru anormal sau c) Anticorpi anti Am *sau* d) Teste pozitive pentru sifilis (timp de 6 luni)
11. Anticorpi antinucleari	Titru anormal de anticorpi antinucleari, determinaţi prin imunofluorescenţă sau orice altă metodă, în afară de cele cunoscute de a fi asociate cu lupus indus asocierii de medicamente.

TABELUL V

Boli care pot intra în diagnosticul diferenţial al LES

Poliartrita reumatoidă	Sifilisul secundar
Boala mixtă de colagen	Purpura Henoch-Schönlein
Scleroza sistemică	Sarcoidoza
Polimiozita	Limfom sau leucemie
Reumatismul articular acut	Miastenia gravis
Boala Raynaud	Septicemia bacteriană
Anemia hemolitică	Endocardita infecţioasă
Purpura trombocitopenică idiopatică	
Neutropenia autoimună	
Psihoza	
Glomerulonefrita	

Dificultăţile diagnosticului rezultă din caracterul proteiform al manifestărilor clinice, precum şi din faptul că boala tipică multisistemică, este rareori prezentă la debut. Întârzierile de diagnostic sunt numeroase, mai ales când este evidentă numai o determinare a bolii (pleurală, pericardică, renală, hematologică, articulară, neuropsihică etc.) şi nu se efectuează explorări de laborator pentru decelarea anomaliilor imunologice.

În practică, probleme numeroase ridică diagnosticul diferenţial între LES şi PR. Câteva elemente pot ajuta diferenţierea între cele două boli:

- vârsta: este mai tânără în LES (sub 40 ani) decât în PR (peste 40 ani);
- raportul femei/bărbaţi:este mai mare în LES (7/1) decât în PR (3/1);
- febra: este mai frecventă şi mai mare în LES;
- redoarea matinală: este mai puţin marcată sau absentă în LES;
- sinovita: este mai puţin intensă în LES;
- eroziunile osoase: lipsesc în LES;
- erupţiile cutanate, alopecia şi nefropatia; sunt prezente numai în LES;
- FR: este prezent numai la 20% dintre bolnavii cu LES şi la 80% în PR;
- anticorpii antinucleari: prezenţi la toţi bolnavii cu LES şi la 10% în PR;
- anticorpii anti-ADN dublu catenar şi anti-Sm: prezenţi numai în LES;
- complementul seric este scăzut în LES şi normal sau crescut în PR.

Lupusul discoid trebuie de asemenea diferenţiat de LES; el este prin definiţie o afecţiune dermatologică şi nu are modificări serologice de boală autoimună, cu determinări poliviscerale. Foarte rar, lupusul discoid poate evolua spre LES.

EVOLUŢIE

LES se caracterizează prin puseuri evolutive şi perioade de remisiune, desfăşurându-se, în cele mai multe cazuri, pe parcursul a mulţi ani; numai foarte rar boala este fulminantă şi gravă, ducând la deces în câteva săptămâni.

Episoadele de activitate a bolii apar fie spontan, fie sunt declanşate de factori precipitanţi ca infecţii (adesea virale), stres emoţional, expunere la soare, sarcină, medicamente etc.

Remisiunile se pot produce spontan sau ca răspuns la tratament; ele pot dura luni sau ani.

TRATAMENT

Tratamentul LES are drept obiective uşurarea simptomelor supărătoare pentru bolnav, controlul determinărilor pe diferite organe sau ţesuturi şi eventual prevenirea perpetuării dereglărilor imune. Nu există un tratament etiologic.

Tipul de tratament depinde în primul rând de severitatea şi extensia LES, apreciată în principal prin neafectarea sau afectarea organelor majore. Aceasta impune o evaluare completă a bolnavului, clinică şi paraclinică, inclusiv proceduri de diagnostic mai agresive (ex. PBR). Rezultatele tratamentelor anterioare trebuie de asemenea incluse în ecuaţia terapeutică.

Măsurile generale de tratament joacă un rol important, având în vedere caracterul ondulant al evoluţiei bolii.

Trebuie evitate expunerile la soare sau la radiaţii ultraviolete, eforturile fizice deosebite, sportul de performanţă, stresul psihoemoţional. Bolnavul şi familia trebuie informate asupra naturii bolii, asupra măsurilor de protecţie individuală care trebuie urmate, asupra medicaţiei permise, precum şi asupra condiţiilor care duc la exacerbarea LES. În acest sens trebuie evitate contactul cu persoane care au infecţii virale (în anotimpul umed şi rece) şi tratate corect infecţiile declarate. Sarcina trebuie evitată, cel puţin în etapa activă a LES.

Informarea pacientului asupra manifestărilor şi caracterului bolii este esenţială pentru recunoaşterea cât mai rapidă a elementelor de activitate a LES, măsurile terapeutice fiind mai eficiente la începutul determinărilor sistemice.

Bolnavul cu LES trebuie să cunoască bine modul de administrare a medicaţiei – uneori întinse pe ani de zile – dozele permise, medicamentele care se pot adăuga până la decizia medicului, principalele efecte adverse ale medicaţiei.

În **tratamentul medicamentos** al LES se pot folosi: 1) antiinflamatoare nonsteroidiene (AINS – aspirină, indometacin, diclofenac etc.); 2) antimalarice de sinteză; 3) preparate cortizonice; 4) imunosupresoare (citostatice). Pot fi de asemenea necesare: antihipertensive, antibiotice, antitrombotice sau alte mijloace terapeutice de excepţie (danazol, vincristină, gamaglobuline hiperimune, plasmafereză).

Tipul de medicaţie şi dozele se stabilesc în primul rând în raport cu extensia bolii, cu afectarea organelor majore.

Febra, rashul şi alte modificări cutanate, artrita şi pleurezia pot fi controlate de regulă cu aspirină sau alte AINS, în doze uzuale. Tratamentul cu

AINS necesită precauţii, deoarece există unele preparate (ibuprofen, tolmetin, sulindac) ce pot provoca meningită aseptică. El trebuie urmărit pentru reacţiile adverse gastrointestinale, renale şi hepatice. *Manifestările dermatologice*, cu excepţia paniculitei, răspund mai bine la hidroxiclorochină; antimalaricele de sinteză pot fi active de asemenea în manifestările articulare care nu răspund corespunzător la AINS, datorită efectului lor antiinflamator şi imunosupresiv.

Hidroxiclorochina se administrează în doze medii de 400 mg/zi, o perioadă de 3-4 săptămâni; ameliorarea simptomatologiei permite reducerea dozei la 200 mg/zi, eventual numai 5 zile pe săptămână sau 20 zile pe lună, o perioadă de 6-12 luni. Controlul oftalmologic la 3 luni este obligator, întrucât medicamentul produce modificări corneene şi retiniene ireversibile. Alte reacţii adverse includ: tulburări digestive, neuropatii periferice, miopatii, rush.

Dacă subfebrilitatea, artrita şi serozita nu răspund la medicaţia antiinflamatorie anterior semnalată, se pot încerca doze mici de prednison (0,5 mg/kg/zi), pentru perioade limitate.

Afectarea organelor majore: boala hematologică, determinările pulmonare, cardiovasculare, renale, neurologice, impun *folosirea corticoterapiei în doze mari* (1-2 mg/kg/zi iniţial, cu scădere ulterioară). Pentru bolnavii care nu răspund la dozele mari zilnice de prednison, este indicată pulse-terapia lunară cu metilprednisolon (500-1000 mg/zi, i.v., 3-6 zile consecutiv), urmată de administrarea de prednison p.o. (40-60 mg/zi, cu scădere rapidă până la atingerea dozei de întreţinere). Metoda permite un control rapid al manifestărilor severe de boală şi utilizarea ulterioară a unor doze zilnice mai mici de prednison, cu efecte adverse pe termen lung diminuate. În cursul pulseterapiei cu metilprednisolon pot apărea accidente cum ar fi: psihoza acută, convulsiile, creşterea TA, aritmii şi chiar moarte subită. Aceste reacţii adverse sunt foarte rare şi pot fi evitate prin monitorizarea atentă a bolnavilor.

Pentru formele severe de lupus, care nu răspund suficient la tratamentul cu glucocorticoizi, este necesar tratamentul imunosupresiv (ciclofosfamidă, azatioprina, ciclosporina) sau alte mijloace terapeutice de excepţie (gammaglobuline i.v., anticorpi anti TNFα, terapie anti T etc.).

Anemia hemolitică şi/sau trombocitopenia răspund de obicei la doze moderate de glucocorticoizi (prednison 0,75 mg/kg/zi) pentru perioade limitate (1-3 luni). Dacă trombocitopenia este rezistentă la terapia cu glucocorticoizi sau dozele de medicament folosite zilnic (sau în zile alterne) sunt prea mari pentru a menţine numărul de trombocite minim 75 000/mm^3, atunci se pot încerca alte alternative: ciclofosfamidă, vincristină i.v. în doze mici, danazol sau de excepţie splenectomie.

Determinările renale în LES necesită o abordare terapeutică specială, după evaluarea funcţională renală şi optim, după PBR. Nefrita mezangială sau cea proliferativă focală trebuie urmărite sub aspect evolutiv; cei mai mulţi autori le tratează cu doze medii de corticosteroizi, o perioadă de câteva luni, urmărindu-se efectele de proteinurie, hematurie şi funcţia renală. Glomerulonefrita proliferativă difuză şi nefrita membranoasă, chiar, cu limitare funcţională renală, urmează să primească glucocorticoizi, în doze mari (1-2 mg/kg/zi)

pentru o perioadă de 6-8 săpt. Dacă nu se obţin în această perioadă rezultate semnificative se adaugă imunosupresoare de tipul ciclofosfamidei.

Se preferă în ultimul timp ciclofosfamida în puls terapie (8-20 mg/kg corp i.v.) sau aprox. 1 200-1 600 mg i.v. în 2-3 zile, următoarea administrare făcându-se după 4-6 săptămâni. Pulse-terapia cu ciclofosfamidă se poate repeta lunar, timp de 6 luni, apoi intermitent la intervale mai mari, cu ocazia acutizărilor severe ale bolii, necontrolabile prin alte mijloace terapeutice. Medicamentul se poate administra şi pe cale orală, în doză de 1,5-2,5 mg/kg/zi, o perioadă de câteva luni dar cu reacţii adverse pe vezica urinară mai frecvente decât în administrarea intravenoasă. În timpul tratamentului cu ciclofosfamidă se vor administra, de asemenea, în continuare doze medii-mici de corticosteroizi (sub 0,5 mg/kg/zi) zilnic sau în zile alterne. Există puţine studii în care s-au utilizat ca agenţi imunosupresori metotrexatul, nitrogen mustard şi clorambucil. Aceştia s-au dovedit ineficienţi în formele severe de boală. Plasmafereza poate reprezenta o modalitate terapeutică suplimentară, în cazul determinărilor renale severe.

Când bolnavii cu LES au boală renală avansată, cu insuficienţă renală, mijloacele medicamentoase sunt depăşite, fiind necesare dialize repetate şi eventual transplantare renală.

Manifestările neurologice care reflectă vasculita cerebrală, trebuie tratate cu doze mari de glucocorticoizi (p.o. sau i.v.) şi eventual ciclofosfamidă administrată în puls terapie.

Pot fi necesare la unii bolnavi cu LES tratament antitrombotic (mai ales în caz de Ac. antifosfolipid), antihipertensiv (nefropatie cu HTA secundară), antiinfecţios (infecţii bacteriene pe fond de imunosupresie).

Terapia glucocorticoidă prelungită care *este terapia de fond* a majorităţii bolnavilor cu determinări viscerale sau care nu au răspuns adecvat la medicaţia antiinflamatoare, este o cauză majoră de morbiditate în LES. Diabetul steroid, osteoporoza, necroza aseptică osoasă, ateroscleroza coronară accelerată, infecţiile bacteriene, sunt complicaţii frecvente ale corticoterapiei. Mai mult decât în alte boli de colagen, decizia de a institui sau de a intensifica corticoterapia, trebuie să fie analizată cu extremă grijă. Pentru mulţi bolnavi cu LES cu manifestări viscerale, este de preferat o asociaţie de imunosupresoare + glucocorticoizi, ambele în doze mici, decât o terapie intensivă glucocorticoidă.

PROGNOSTIC

Prognosticul LES, rezervat în urmă cu câteva decenii, când supravieţuirea la 5 ani era de numai 70%, s-a ameliorat în ultimii ani, în mod substanţial. În prezent la 5 ani rata de supravieţuire este de 92%, iar la 10 ani de 82%. Cele mai frecvente cauze de deces sunt reprezentate de infecţii şi de formele severe de nefrită lupică.

Creşterea procentului de supravieţuire se datorează atât mijloacelor terapeutice actuale (corticosteroizi, imunosupresoare, plasmafereză etc.) cât şi faptu-

lui că prin mijloacele moderne de investigaţii, sunt diagnosticate forme incipiente sau forme uşoare şi blânde de LES. Instruirea mai bună a bolnavilor cu LES, supravegherea lor regulată şi difuziunea cunoştinţelor ştiinţifice privind boala, la un număr mare de specialişti, au contribuit la ameliorarea prognosticului.

Unele elemente de prognostic necesită sublinieri:

1. Afectarea renală agravează mult prognosticul: când nefropatia lupică lipseşte în primul an, rareori apare ulterior. Dintre formele histologice de boală renală, prognosticul cel mai rezervat îl are nefrita proliferativă difuză şi într-o măsură mai mică nefrita membranoasă; când apare insuficienţa renală, prognosticul este grav, dacă nu se aplică metodele moderne de tratament (hemodializa, transplant renal).

2. Afectarea neurologică face prognosticul rezervat, întrucât ea coexistă frecvent cu alte determinări (renale, hematologice etc.) şi răspunde insuficient la corticoterapie.

3. Sarcina, ca şi administrarea de contraceptive orale, pot constitui factori importanţi de agravare a LES.

4. Lupusul iatrogen are un prognostic favorabil şi încetarea administrării medicamentului în cauză, este urmată de ameliorare evidentă sau dispariţia stigmatelor de boală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BOUMPPAS D.T., CHROUSOS G.P., WILDER R.L. et al. – Glucocorticoid therapy for immune – mediated diseases: Basic and clinical correlates, *Ann. Intern. Med.*, 119:1 198, 1993.

JACOB C.O., FRONE K. Z., LENIS G.D. et al. – Heritable major histocompatibility complex class II – associated differences in production of Tumor Necrosis Factor Alpha: Relevance to genetic predisposition to systemic lupus erytematosus, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 87: 1 233, 1990.

KELLEY W., HARRIS E., RUDDY S., SLEDGE C. – Textbook of Rheumatology, fifth Edition – 1997.

MC CARTY – FARID G.A. – Antiphosfolipid antibodies in SLE, *Curr. Opin Rheumatol.*, 5:596, 1993.

SESSO R., MONTEIRO M., SANTO E. et all. – A controlled trial of pulse cyclophosphamide versus pulse methylprednisolone in severe lupus nephritis, *Lupus*, 3:107, 1994.

ŞUŢEANU ŞT., IGNAT P. – Medicina internă, vol. 1 – Red. L. Gherasim, Edit. Medicală, 1995.

WALLAS D.J. – Principles of therapy and local measures. In **Wallace Hahn B. H.** (eds.): Dubois Lupus Erythematosus, 4th ed. Philadelphia 1993.

WORRAL J.G., SNAITH M.I., BATCHELAR J.R., ISENBERG D. A. – SLE, a rheumatological view. Analysis of the clinical features, serology and imunogenetics of 100 SLE patients during long term follow-up, *Q. J. Med.*, 319:330, 1990.

CAPITOLUL XXVIII

SCLERODERMIA

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**,
Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**

Definiţie 707
Etiologie 707
Patogenie 708
Morfopatologie 709
Tablou clinic 710
Forme clinice 712
Explorări paraclinice 713
Diagnostic 714
Tratament 715
Bibliografie selectivă 716

Definiţie. Sclerodermia este o boală a ţesutului conjunctiv cu afectare multisistemică (piele, tub digestiv, plămân, cord, rinichi) caracterizată prin obliterări ale arterelor mici, ale capilarelor şi o producţie exagerată de colagen, calitativ normal.

Femeile fac de 3 ori boala mai frecvent decât bărbaţii. Debutul bolii se înregistrează între 25 şi 50 ani. Boala are o incidenţă medie anuală apreciată între 4-14 cazuri la un milion.

ETIOLOGIE

Deşi cauza bolii este necunoscută, sunt implicaţi în producerea sa factori toxici, nervoşi, imunologici şi genetici.

Factorii toxici au fost incriminaţi în etiologia bolii în urma unor observaţii clinice. Astfel, expunerea prelungită la policlorură de vinil şi hidrocarburi aromate poate determina sindrom Raynaud, modificări cutanate asemănătoare celor din sclerodermie, fibroză hepatică şi angiosarcom. Uleiurile toxice pot declanşa leziuni cutanate similare celor din sclerodermie. În Spania în 1981, când s-a comercializat ulei industrial în locul celui comestibil, aproximativ 20 000 de persoane au prezentat modificări cutanate similare celor din sclerodermie. Unele medicamente ca Pentazocinul şi Bleomicina utilizate timp îndelungat pot induce aceleaşi modificări.

Factorii nervoşi sunt consideraţi a avea rol în declanşarea bolii, deoarece aceasta apare adeseori după stări emoţionale, stres.

Factorii imunologici au rol important în dezvoltarea sclerodermiei. Leziuni anatomopatologice similare celor din sclerodermie, se întâlnesc în unele sindroame autoimune, ca reacţia grefă contra gazdă ce poate să apară după transplant medular. De asemenea, o serie de *anomalii imune* au fost identificate la pacienţii cu sclerodermie. Acestea constau din prezenţa anticorpilor antinucleari la 95% din pacienţi, hipergamaglobulinemie, anomalii ale populaţiei T [scăderea activităţii T supresor (CD8), creşterea activităţii T helper (CD4)]. Limfocitele T helper ale pacienţilor cu sclerodermie produc mai multă IL2 decât la subiecţii normali. Activitatea limfocitelor NK este redusă. Un alt argument al implicării factorilor imunologici se bazează pe *asocierea frecventă a sclerodermiei cu alte boli autoimune.*

Factorii genetici sunt susţinuţi de observaţia că la peste 90% din bolnavi şi la consanguinii acestora se întâlnesc anomalii cromozomiale constând din cromozomi inelari, rupturi de cromatide, fragmente acentrice. Cercetarea HLA nu a evidenţiat asocieri semnificative, tipul HLA B8 fiind totuşi detectat cu o incidenţă mai mare decât la populaţia normală. Unele studii au arătat asocierea sclerodermiei cu HLA-DR1, -DR2, -DR3 şi DR5.

PATOGENIE

În mecanismul de producere a bolii se identifică două categorii de evenimente care se desfăşoară simultan sau succesiv sub impulsul unuia sau mai multor factori etiologici. Acestea sunt alterările vasculare şi procesul de fibroză.

Anomaliile vasculare sunt prezente înaintea apariţiei fibrozei. Agentul etiologic induce lezarea şi activarea celulei endoteliale. Concomitent se produce şi activarea celulelor imune. Limfocitele B prin anticorpii anti colagen IV şi limfocitele T prin citokine contribuie la perpetuarea leziunilor vasculare.

Ca urmare a afectării endoteliului se produce agregarea trombocitară cu eliberare de PDGF (*platelet-derived growth factor*), chemotactic şi mitogen pentru fibroblaşti şi celula musculară netedă. De menţionat că fibroblaştii au receptori α pentru PDGF. Lezarea endoteliului este urmată de îngustarea lumenului vascular care favorizează ischemia tisulară. La acest proces contribuie vasoconstricţia excesivă indusă de substanţe vasoconstrictoare provenite din endoteliul lezat (endotelina) şi din trombocit (tromboxan A2, serotonina, catecolamine), proliferarea celulelor endoteliale şi procesele fibrotice. Perivascular este prezent un infiltrat inflamator (limfocite, monocite, mastocite) care intervine în patogenia bolii prin citokine şi factori de creştere ca PDGF şi TGFβ (*transforming growth factor*), acesta din urmă fiind un stimulator puternic al sintezei de colagen şi glucozaminoglicani.

Fibroza poate fi urmarea vindecării leziunilor ischemice produse de injuria vaselor mici şi a proceselor imune ce determină o creştere a activi-

tăţii fibroblastului. În acest ultim proces au fost incriminaţi PDGF, TGFβ, limfokinele eliberate în cantităţi mari de limfocitele sensibilizate la colagen şi histamina eliberată din mastocitele prezente în număr crescut în zonele profunde ale dermului afectat. Interacţiunea mastocitelor cu limfocitele T este posibil responsabilă de degranularea mastocitelor şi eliberarea de produşi care stimulează sinteza de colagen şi contribuie totodată la edemul observat în stadiile precoce de boală. S-a demonstrat că fibroblaştii din sclerodermie sunt într-o stare de activitate exagerată având un nivel crescut de ARNm, o activitate exagerată a enzimelor intracelulare responsabile de secreţia de colagen, un număr crescut al receptorilor α pentru PDGF şi o expresie crescută a moleculelor de adeziune. Rezultatul activităţii crescute a fibroblastului va fi producerea în exces de colagen, fibronectină şi glucozaminoglicani. Depunerea acestor produşi în dermul profund dă tegumentului un aspect cartonos.

MORFOPATOLOGIE

În sclerodermie sunt afectate tegumentul, tractul gastrointestinal, rinichiul, plămânul, cordul.

Modificările tegumentare sunt caracteristice. Etimologic noţiunea de sclerodermie înseamnă „piele dură". *În stadiile precoce leziunile sunt de ordin inflamator*, cu un număr crescut de limfocite T, monocite, plasmocite, mastocite, dispuse perivascular în dermul profund şi hipoderm. Ulterior se produc modificări cantitative ale colagenului. Apendicii dermici se atrofiază, ţesutul elastic se reduce, foliculii pilosebacei scad numeric şi în final dispar. Perii se rarefiază, iar glandele sudoripare dispar. Aceasta face ca *iniţial tegumentul să fie edemaţiat, iar apoi indurat, infiltrat, cu aspect ceros, rigid,* cu pierderea elasticităţii, ştergerea pliurilor şi aderarea la planurile profunde. Cel mai frecvent sunt interesate tegumentele degetelor mâinii, faţa, ulterior braţul, antebraţul, trunchiul şi abdomenul. Tegumentele membrelor inferioare sunt mai rar afectate.

Leziunile tubului digestiv constau din *subţierea mucoasei, atrofia musculaturii netede şi creşterea cantităţii de colagen* în submucoasă şi seroasă. Procesul de atrofie musculară domină procesul de fibroză. Consecinţa subţierii mucoasei tubului digestiv este apariţia cu incidenţă crescută a ulceraţiilor la nivelul esofagului, stomacului, duodenului. *Afectarea musculaturii netede determină o scădere a peristalticii*, disfuncţia sfincterelor şi apariţia uneori a diverticulilor de pulsiune. *Interesarea esofagiană* este prezentă la 60% dintre bolnavi şi de obicei succedă afectării cutanate. Sunt afectate cele 2/3 inferioare, cu musculatură netedă, în timp ce 1/3 superioară cu musculatura striată este neafectată. Celelalte segmente ale tubului digestiv pot fi afectate dar cu incidenţă mult mai redusă.

Afectarea pulmonară se întâlneşte la peste jumătate din bolnavi. Cele mai frecvente *leziuni* sunt cele *fibroase*, *infiltrative* ale pereţilor şi structurilor peribronşice, ducând la o *suferinţă pulmonară interstiţială difuză*. Fibroza

interstiţială poate crea numeroase chisturi acoperite cu epiteliu cilindro-cubic care poate suferi uneori transformări maligne. La nivelul arterelor şi arteriolelor pulmonare se produc îngroşări ale intimei, fragmentarea elasticei şi hipertrofia muscularei.

Leziunile renale sunt de ordin vascular şi interesează preferenţial arterele interlobulare şi mai rar arteriolele aferente. Se produce hiperplazia intimei arterelor interlobulare, necroza fibrinoidă a arteriolei aferente şi îngroşarea membranei bazale glomerulare.

La nivelul cordului se produce o degenerare a fibrelor miocardice şi apariţia unor benzi de fibroză interstiţială, în special în jurul vaselor sanguine. Fibroza afectează frecvent şi ţesutul de conducere. Peretele arterelor coronare este uneori îngroşat.

La nivelul sinovialei se evidenţiază iniţial edem şi infiltrat cu limfocite şi plasmocite, iar ulterior fibroza acesteia. Participarea musculară este rareori prezentă şi constă din infiltrare interstiţială şi perivasculară cu limfocite, degenerarea fibrelor musculare netede şi fibroză interstiţială.

Modificările osoase nu sunt în relaţie cu afectarea musculoarticulară. Ele constau din leziuni litice la ultima falangă şi uneori resorbţia acesteia.

TABLOU CLINIC

Boala debutează insidios, multe din semnele de debut sunt necaracteristice. Una din primele manifestări clinice de boală este reprezentată de *sindromul Raynaud*. Acesta este întâlnit la aproximativ 95% din pacienţi şi poate preceda cu luni sau chiar ani debutul sclerodermiei. Este un sindrom vasomotor paroxistic, declanşat de frig, anxietate sau stres. Evoluează în 3 faze. În prima fază, sincopală, întreruperea bruscă a circulaţiei arteriale la unul sau mai multe degete face ca tegumentul să devină rece, palid, cu aspect cadaveric. Limita proximală a zonei ischemice este foarte netă. Această fază durează câteva minute, după care în zona afectată se reia circulaţia, iar culoarea tegumentului devine albăstrui cianotică. Această a doua fază denumită asfixică este urmată de o reacţie hiperemică. Tabloul clinic poate fi uneori incomplet, dar pentru definirea sindromului Raynaud este absolut necesară existenţa fazei sincopale. În absenţa acesteia, când tegumentele sunt doar cianotice, fenomenul poartă numele de acrocianoză. Fenomenul Raynaud apare mai ales la membrele superioare şi mai rar la cele inferioare.

Tegumentele la debutul bolii sunt edemaţiate. *Faza edematoasă* durează câteva săptămâni sau luni. *Ulterior tegumentul devine indurat, infiltrat,* cu aspect ceros, rigid şi întins, cu pierderea elasticităţii, ştergerea pliurilor şi aderarea la planurile profunde. Cel mai frecvent sunt afectate *tegumentele degetele mâinii* care devin aderente la faţa dorsală a falangelor. Din acest motiv se reduce mobilitatea în articulaţiile interfalangiene, iar degetele sunt fixate în semiflexie. La pacienţii cu sclerodermie difuză modificările cutanate de la nivelul degetelor mâinii se generalizează rapid şi afectează faţa, ante-

braţul, braţul, trunchiul. Progresia rapidă a manifestărilor cutanate se asociază cu creşterea incidenţei afectării viscerale.

Afectarea feţei va face ca aceasta să capete un aspect imobil, cu ştergerea pliurilor tegumentare de pe frunte, nasul subţiat, fin, buzele strânse, împiedicând deschiderea largă a gurii. Tegumentele devin uscate, perii se rarefiază. Apar pigmentări ale extremităţilor, feţei, trunchiului, chiar în absenţa expunerii la soare, uneori şi depigmentări regionale. *Telangiectaziile* pot să apară atât pe tegumente cât şi pe mucoase, cu localizări preferenţiale pe faţă şi palme. Se produc şi *depuneri calcare în ţesutul subcutanat,* periarticular, la nivelul pulpei degetelor, bursei olecraniene şi a rotulei. Nodulii calcari uneori pot fistuliza la suprafaţă, lăsând să se scurgă o substanţă păstoasă, albă.

Afectarea articulară se manifestă prin artralgii, fără semne de artrită, explicate prin colagenizarea sinovialei la care se adaugă afectarea tegumentară, cu reducerea mobilităţii articulare, mai ales la mâini. Rareori apar inflamaţii pe tecile sinoviale, cu crepitaţii la mobilizarea muşchilor.

Participarea musculară este rară şi se exprimă prin dureri musculare de intensitate medie.

Modificările osoase sunt reprezentate de resorbţii ale falangei distale şi mai rar leziuni litice la extremităţile distale ale radiusului şi ulnei.

Afectarea esofagului prezentă la 60% din bolnavi se exprimă clinic prin *disfagie*, mai ales pentru solide, datorită scăderii motilităţii esofagiene, dureri epigastrice şi retrosternale, greaţă, vărsături agravate de decubit.

Regurgitarea conţinutului gastric datorită reducerii tonusului sfincterului gastroesofagian favorizează *apariţia ulcerelor* esofagiene.

Afectarea stomacului, duodenului se manifestă prin senzaţie de plenitudine, greaţă, dureri epigastrice ca urmare a peristalticii scăzute şi uneori a producerii unor ulcere.

Atingerea intestinului subţire determină scăderea peristalticii, dilatarea anselor cu staza enterală şi proliferări bacteriene, elemente ce explică durerile abdominale, meteorismul, încetinirea tranzitului sau episoade diareice şi dezvoltarea unui sindrom de malabsorbţie. Prezenţa acestuia trebuie bănuită atunci când se remarcă o pierdere ponderală rapidă odată cu accentuarea suferinţei digestive. Rareori se poate produce o pneumatoză intestinală, cu prezenţa de gaz intramural, care prin disocierea structurilor pereţilor intestinului poate produce perforaţii în cavitatea peritoneală.

La nivelul colonului simptomatologia clinică este urmarea dezvoltării diverticulilor, în special la nivelul colonului transvers şi descendent.

Interesarea hepatică este rară şi se manifestă cel mai des prin dezvoltarea unei ciroze biliare primitive.

Manifestările pulmonare se întâlnesc la peste 50% din bolnavi. Simptomatologia clinică este necaracteristică, fiind dominată de dispnee progresivă şi tuse seacă. Ea este expresia *fibrozei interstiţiale difuze* sau *a hipertensiunii pulmonare* prin leziuni proliferativ obliterante ale arteriolelor şi a arterelor de calibru mic. Simptomatologia clinică poate fi şi expresia unei suprainfecţii bacteriene care complică fibroza interstiţială sau a unei pneu-

monii de aspiraţie favorizată de refluxul gastroesofagian. Cancerele bronhopulmonare sunt mai frecvente la bolnavii cu sclerodermie. Atingerea pleurală este cu mult mai rară decât în lupusul eritematos sistemic şi poliartrită reumatoidă. Probele funcţionale respiratorii exprimă un *sindrom restrictiv, tulburări de difuziune a gazelor şi desaturare la efort.* Examenul radiologic devine sugestiv tardiv şi arată semne de suferinţă interstiţială difuză cu benzi reticulare de la hil spre baze şi uneori modificări fibro-chistice („*plămân în fagure de miere*").

Manifestările renale, întâlnite la 25-35% din bolnavi sunt severe, limitând supravieţuirea bolnavilor. Clinic, afectarea renală se manifestă prin *hipertensiune arterială sistemică* ce poate îmbrăca uneori forme maligne, şi prin *dezvoltarea rapidă a unei insuficienţe renale cronice.* Tabloul clinic este consecinţa afectării arterelor interlobulare şi a arteriolelor aferente care reprezintă hiperplazie intimală, necroză fibrinoidă. Modificările renale din sclerodermie sunt greu de diferenţiat de cele din hipertensiunea malignă.

Manifestările cardiace clinice sunt prezente numai la 7-15% din bolnavi, deşi studiile anatomopatologice arată o incidenţă a afectării cardiace la 50-70% dintre bolnavi. Miocardul şi pericardul sunt afectate frecvent în timp ce endocardul este indemn. *Fibroza miocardică* favorizează tulburările de ritm şi de conducere şi/sau semne de insuficienţă cardiacă. *Afectarea vaselor coronare* poate determina semne de insuficienţă coronariană. Pericarditele pot fi fibroase sau exsudative. Manifestările cardiace pot fi şi secundare ca urmare a hipertensiunii arteriale sistemice (prin suferinţe renale) şi/sau a hipertensiunii pulmonare (urmare a cointeresării pulmonare).

Alte manifestări. Rar se întâlnesc polinevrite senzitivo-motorii pe traiectul nervului median sau trigemen.

FORME CLINICE

Sclerodermia sistemică, denumită progresivă şi/sau difuză, interesează o suprafaţă mare de tegument şi se asociază cu determinări viscerale multiple ca interesare esofagiană, fibroză pulmonară, afectare renală şi/sau cardiacă. Progresia bolii poate îmbrăca forme acute sau poate avea evoluţii cronice.

Sindromul CREST (calcinoza subcutanată, fenomen Raynaud, disfuncţie esofagiană, sclerodactilie, telangiectazii) este o variantă limitată de boală în care interesarea tegumentară este limitată la degete şi faţă, iar interesările viscerale sunt minime şi evoluţia lor este lent progresivă. Plămânul este cel mai des interesat cu dezvoltarea în timp a hipertensiunii pulmonare.

Forme localizate de boală: Morphea şi sclerodermia lineară. Caracterele histologice sunt identice cu cele din forma sistemică, dar leziunile sunt distribuite în plăci (morphea) sau în benzi longitudinale (forma lineară). Morphea apare predominant la femei şi se localizează mai ales pe trunchi şi abdomen. Plăcile se pot mări sau apar noi leziuni; cronicizarea asociindu-se cu hiperpigmentare, care este ireversibilă. Copiii fac frecvent forme lineare cu dispo-

ziţie pe pielea capului, frunte şi faţă, cu producerea unei hemiatrofii faciale („en coup de sabre").

Scleroza sistemică sine sclerodermа semnifică existenţa numai a afectărilor viscerale fără participare cutanată.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Anomaliile imunologice sunt reprezentate de *hipergamaglobulinemie* cu *nivele crescute de IgG* şi *crioglobulinemie.* Între imunoglobuline se întâlnesc mai multe tipuri de anticorpi. *Anticorpii antinucleari* sunt prezenţi la 35-95% dintre bolnavi. Anticorpii care reacţionează cu regiunea centrometrică a cromozomului în metafază sunt întâlniţi în special la bolnavii cu sindrom CREST, ei apărând rareori în alte boli ale ţesutului conjunctiv. La aproximativ 20% din bolnavii cu forme severe de sclerodermie sistemică se găsesc *anticorpi anti-Sal-70.* Iniţial au fost consideraţi a fi îndreptaţi împotriva unei proteine bazice nucleare nehistonice. Recent li s-a atribuit o specificitate anti topoizomeraza I, enzimă de origine posibil virală. Anticorpii antinucleolari sunt relativi specifici pentru sclerodermie şi dintre aceştia cei anti ARN polimeraza I, II şi III se întâlnesc în formele difuze de boală cu afectare cardiacă şi renală. *Alţi anticorpi* identificaţi în serul bolnavilor cu sclerodermie sunt cei *anti colagen I şi III şi anti laminina,* componente ale peretelui vascular. *Factorul reumatoid* este întâlnit la peste 25% dintre bolnavi.

Anomaliile hematologice sunt reprezentate de prezenţa anemiei, la producerea căreia concură sângerările gastrointestinale, inflamaţia cronică, sindromul de malabsorbţie (deficit de absorbţie de B12 şi acid folic), insuficienţă renală cronică şi hemoliza microangiopatică. Inflamaţia cronică este evidenţiată de creşterea VSH, a fibrinogenului, alfa 2 globulinelor şi a proteinei C reactive.

Lezarea celulei endoteliale poate fi apreciată prin măsurarea în ser a factorului VIII von Willebrand, a activatorului tisular al plasminogenului, proteinei C şi enzimei de conversie a angiotensinei. Toţi aceşti factori reprezintă produşi de secreţie ai celulei endoteliale.

Activarea plachetară este confirmată de detectarea în ser la valori crescute a factorului 4 trombocitar şi a β tromboglobulinei.

Anomaliile vasculare, arteriolare şi capilare pot fi vizualizate prin arteriografie, capilaroscopie şi biopsie a pulpei degetului. Capilaroscopia evidenţiază în sclerodermie o reducere a numărului de anse capilare, iar cele restante sunt distorsionate şi lărgite. Arteriografia demonstrează neregularităţi ale peretelui arterial şi uneori obstrucţii ale acestuia.

Examenul histologic din leziune arată proliferări endoteliale intimale, cu migrare centripetă a celulelor musculare, depunere de ţesut conjunctiv (colagen tip I) şi subţierea mediei.

Alte explorări vizează aprecierea gradului de atingere viscerală. Se apelează la examen radiologic, probe funcţionale respiratorii, ECG, ecografie etc.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv se sprijină în mod esenţial pe prezenţa sindromului Raynaud. În etapele iniţiale, când modificările tegumentare nu sunt evidente, diagnosticul se poate sprijini pe capilaroscopie, pe serologie imună şi pe testele care arată lezarea endotelială sau activarea plachetară. Biopsia tegumentară din zonele de mare susceptibilitate clinică poate fi de mare ajutor. Concomitent se apreciază cointeresarea viscerală variată.

Diagnostic diferenţial. Manifestările clinice caracteristice sclerodermiei se pot întâlni şi în alte afecţiuni. Astfel, *sindromul Raynaud* poate apărea în alte boli ale ţesutului conjunctiv ca lupusul eritematos sistemic, boala mixtă a ţesutului conjunctiv, poliartrita reumatoidă, poli- şi dermatomiozita. De asemenea, compresiile neurovasculare (coasta cervicală, sindrom de tunel carpian), bolile arteriale (trombangeita obliterantă, vasculitele), anomaliile sanguine (crioglobulinemia, aglutininele la rece, gamapatiile monoclonale), medicamentele (metisergid, derivaţi de ergotamină, betablocante) ca şi traumele fizice (ciocan pneumatic) şi expunerile la chimice (policlorura de vinil) pot favoriza apariţia sindromului Raynaud.

Modificări tegumentare asemănătoare celor din sclerodermie se întâlnesc în aşa-zisele pseudosclerodermii.

Fasciita cu eozinofile (sindromul Shulman), descrisă în 1975 este considerată de unii autori ca o variantă a sclerodermiei. Apariţia bolii a fost pusă în legătură cu exerciţii fizice foarte solicitate şi o dietă bogată în triptofan. Se întâlneşte mai frecvent la adulţii tineri de sex masculin. Caracteristica principală este îngroşarea fasciilor datorită infiltrării acesteia cu limfocite, plasmocite şi eozinofile. Elementele menţionate se pot extinde la nivelul dermului, ţesutului subcutanat şi în septurile dintre fasciile musculare. Epidermul este neafectat ca şi anexele acestuia (glande sudoripare, foliculi piloşi).

Boala debutează printr-o tumefacţie dureroasă a tegumentelor braţelor, antebraţelor, coapselor şi gambelor care se produce simultan sau succesiv. Ulterior tumefacţia se transformă în induraţie fibroasă ce duce la limitări ale mişcărilor în articulaţiile cotului şi genunchiului.

Între examenele paraclinice sugestive pentru boală se înscriu eozinofilia constantă, alături de hipergamaglobulinemie şi creşteri ale VSH. Caracterele clinice şi paraclinice menţionate la care se adaugă absenţa sindromului Raynaud şi a altor interesări viscerale orientează diagnosticul spre fasciita cu eozinofile. Boala poate avea o evoluţie favorabilă, fie spontan, fie sub corticoterapie (15-30 mg/zi). La unii bolnavi după 1-2 ani de suferinţă apar elemente de fibroză cronică cutanată, virând evolutiv spre forme clinice foarte asemănătoare sclerodermiei.

Sclerodenna adultorum (scleredemul Buschke) debutează după infecţii streptococice la copii sau vârstnici. Leziunea anatomopatologică constă într-o acumulare excesivă de mucopolizaharide în derm, muşchi scheletic. Viscerele sunt neimplicate şi nu se descrie sindrom Raynaud. Debutul suferinţei se face printr-o induraţie edematoasă tegumentară localizată iniţial la ni-

velul gâtului şi cefei şi apoi la trunchi, abdomen şi membre, dar respectând mâna şi piciorul. Evoluţia este bună cu vindecare în câteva luni, cu recidive rare.

Scleromixedemul (mucinoza papuloasă) este o dermatoză rară cu leziuni papuloase şi stare sclerodermiformă cu distribuţie predominant facială şi pe mâini. Se caracterizează prin depozite de mucopolizaharide în derm care dau pielii un aspect infiltrat.

Boala mixtă a ţesutului conjunctiv, entitate care sumează caracterele tipice ale sclerodermiei cu elemente miozitice şi semne clinice se lupus eritematos sistemic. Anomalia imunologică principală constă în prezenţa de titruri foarte mari de anticorpi anti U_1 RNP.

Afectările viscerale când însoţesc modificările tegumentare ale sclerodermiei nu pretează la confuzii. Sclerodermia sine scleroderma se diferenţiază greu de unele entităţi clinice ca: hipomotilitatea esofagiană întâlnită în diabetul zaharat şi la vârstnici, fibroza pulmonară idiopatică, cardiomiopatia restrictivă. În unele din aceste situaţii numai examenele histologice pot tranşa diagnosticul.

TRATAMENT

Înainte de începerea tratamentului este utilă o evaluare a interesării organelor, având în vedere indicaţiile, limitele şi precauţiile care trebuie luate în cursul terapiei. Boala nu beneficiază de un tratament specific.

Sindromul Raynaud se tratează prin administrarea de medicamente blocante ale canalelor de calciu ca nifedipină, în doza de 10-20 mg × 3/zi sau alte vasodilatatoare ca prazosin (1-5 mg × 2/zi, fenoxibenzamina, amlodipină, rezerpina sau unguente cu nitroglicerină. În cazuri severe poate fi utilă simpatectomia chimică periarterială sau cea chirurgicală. Administrarea de antagonişti de serotonină (Ketanserin) sau analogi de prostaciclină (Iloprost) s-au dovedit benefice în formele severe de sindrom Raynaud contribuind chiar la vindecarea ulcerelor digitale. În afara tratamentului medicamentos se recomandă interzicerea fumatului, evitarea contactului cu obiecte reci, purtarea de mănuşi sau îmbrăcăminte călduroasă în sezonul rece, interzicerea medicamentelor vasoconstrictoare (ex. betablocante).

Antiagregantele plachetare ca aspirina 250 mg la 2-3 zile şi dipiridamol 200-400 mg/zi sau dextranii previn activarea plachetară urmare a lezării endoteliale.

Tratamentul antifibrotic include administrarea de D-penicilamină, colchicina, γ-interferon, imunosupresoare. D-penicilamina reduce îngroşarea pielii şi previne afectările organice. Are efect imunosupresor şi scade producţia de colagen. Cum timpul de înjumătăţire al colagenului este de 100 zile este greu de apreciat beneficiul tratamentului care trebuie prescris pe o perioadă de cel puţin 18 luni. Tratamentul se începe cu doze mici 250 mg/zi şi se creşte doza treptat până la 1 500 mg/zi, dacă poate fi tolerată. Efectele secundare

ale D-penicilaminei ca aplazia medulară, proteinuria, insuficienţa renală, sindromul Goodpasture, miastenia au scăzut mult interesul pentru medicament.

Colchicina interferează *in vitro* încorporarea prolinei în colagen blocându-i formarea. Se foloseşte în doza de 1 mg/zi 5 zile pe săptămână timp de 6-12 luni.

Dintre *imunosupresoare* se foloseşte azathioprina, clorambucilul şi ciclofosfamida. Administrarea de gama interferon se pare de asemenea că inhibă producerea de colagen.

Glucocorticoizii pe cale generală cu o posologie variată 0,5-1 mg/kg/zi în funcţie de severitatea bolii sunt utilizaţi mai ales în condiţiile afectării pulmonare, a pericarditei, miozitei şi artritei refractare la antiinflamatoare nesteroidiene.

Afectarea renală cu hipertensiune arterială necesită o terapie energică. Sunt utilizate hidralazină, metildopa, minoxidil şi inhibitorii enzimei de conversie ai angiotensinei (captopril, enalapril, lizinopril). Reducerea valorilor tensiunii arteriale spre cifre normale îmbunătăţeşte prognosticul.

Afectarea esofagiană exprimată clinic prin disfagie şi reflux gastroesofagian beneficiază de terapie antiacidă, metoclopramidă. Malabsorbţia, urmare a stazei şi multiplicării bacteriene intestinale se ameliorează rapid prin antibiotice (tetraciclină 2 g/zi).

Rezultatele folosirii corticoterapiei în afectarea pulmonară sunt contradictorii. Infecţiile pulmonare necesită tratament prompt cu antibiotice, iar corectarea hipoxiei se face prin administrare de oxigen în doze mici.

Evoluţia interesărilor viscerale se apreciază prin măsurarea tensiunii arteriale, ECG, ecografie, manometrie esofagiană, difuziunea pulmonară a gazelor, dozarea reninei plasmatice, măsurarea presiunilor în cordul drept şi artera pulmonară.

Evoluţie şi prognostic. Istoria naturală a bolii, cu ameliorări şi agravări spontane face dificilă aprecierea evoluţiei viitoare a bolii. Tratamentul influenţează puţin evoluţia bolii. În general sclerodermia difuză cu manifestări cutanate extinse are prognostic rezervat, deoarece atingerile viscerale şi în special cele renale sunt frecvente. Coafectările viscerale renale, respiratorii şi cardiace reprezintă cauza morţii la mulţi bolnavi, mai ales când survin precoce după debutul suferinţei. Sclerodermia cu manifestări cutanate limitate ca în sindromul CREST, are evoluţie bună.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ALPER J. – Scleroderma în „Diagnostic and management of rheumatic diseases“ 2th Ed. Katz (Ed), Lippincot, 1990, p. 467.

MEDSGERT T.A. – Systemic sclerosis related syndromes în „Primer on Rheumatic Disease“, 10th Ed. Schumacher (Ed) – Arthritis Foundation, 1993, p. 118.

SEIBOLD R.J. – Systemic sclerosis in Rheumatology 1 st Ed-Klippel, Dieppe (Eds), Mosby, 1994, p. 6/8.1.

SEIBOLD R.J. – Sclerodermia – în Textbook of Reumatology – 5th Ed. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), W.B. Saunders Company, 1997, p. 1 133.

SMITH E.A., LE ROY E.C. – Systemic sclerosis – Etiology and patogenesis in Rheumatology. 1 st Ed. Klippel, Dieppe (Eds), Mosby, 1994, p. 6/9.1.

STEEN V.D. – Systemic sclerosis – Management in Rheumatology 1 st Ed. Klippel, Dieppe, (Eds) Mosby, 1994, p. 6/10.1.

POPESCU E., IONESCU R. – Sclerodermia în „Compendiu de Reumatologie", ed. III-a, Ed.Tehnică, 1999, p. 205.

CAPITOLUL XXIX

POLIMIOZITA. DERMATOMIOZITA

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**, Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**

Definiţie 719
Epidemiologie 719
Etiologie 719
Patogenie 720
Morfopatologie 720
Tablou clinic 722
Explorări paraclinice 724
Diagnostic 725
Tratament 727
Bibliografie selectivă 728

Definiţie. Polimiozita este o boală inflamatorie idiopatică a muşchiului scheletic striat caracterizată printr-un proces inflamator cronic nesupurativ, cu distribuţie difuză în masa musculară, afectând simetric musculatura centurilor şi extremităţilor, musculatura posterioară a gâtului şi musculatura faringelui cu structură identică. Când procesul inflamator este localizat la nivelul muşchiului, boala poartă numele de polimiozită (PM), iar când procesul inflamator este localizat la nivelul muşchiului şi pielii, boala poartă numele de dermatomiozită (DM). Se consideră că cele două entităţi sunt faţete diferite ale aceluiaşi proces patologic, ele fiind înglobate în aşa-numitul complex polimiozită/dermatomiozită (PM/DM).

Epidemiologie. Boala are o incidenţă scăzută de aproximativ 0,5-8,4 cazuri noi/milion/an. Raportul femei-bărbaţi este 2/1, mai ales la populaţia tânără unde predomină miozita asociată cu alte boli de colagen şi este 1/1 mai ales la populaţia vârstnică unde predomină miozita asociată cu neoplazie. Vârsta de debut are o distribuţie bimodală cu un vârf la copil între 10 şi 14 ani, unde predomină DM şi cu alt vârf la adult între 45 şi 54 ani unde predomină PM.

ETIOLOGIE

Etiologia bolii este necunoscută, dar se presupune a fi multifactorială.

Conform **etiologiei virale** unii viruşi, cum sunt picornaviruşii, ar produce la o gazdă genetic susceptibilă o modificare antigenetică a fibrei musculare scheletice care nu mai poate fi recunoscută ca „self" de către siste-

mul imun, producând o reacţie imună mediată celular sau umoral. Ideea este argumentată de prezenţa în fibra musculară scheletică a unor incluziuni tubulofilamentoase intracitoplasmatice şi intranucleare având striaţii cu periodicitate asemănătoare cu unii picornaviruşi, definind un subiect de boală numit miozita cu corpi de incluziune.

Etiologia autoimună este cea mai bine fundamentată. Conform acesteia, la o gazdă genetic susceptibilă, ar exista o aberaţie primară a recunoaşterii imunologice a fibrei musculare scheletice ca „self". Prezenţa unor autoanticorpi specifici bolii (autoanticorpi anti-Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2) şi de asocierea PM cu alte boli de colagen etichetate ca boli autoimune (sclerodermie, lupus eritematos sistemic, sindrom Sjögren, poliartrită reumatoidă etc.), ar constitui argumente pentru etiologia autoimună.

Ar exista de asemenea o **predispoziţie genetică** dovedită de faptul că 50% din pacienţii cu miozită aparţin fenotipului HLA-DR_3 asociat fenotipului HLA-B_8 şi că 100% din pacienţii cu miozită cu autoanticorpi anti-Jo-1 aparţin fenotipului HLA-DR_{52}.

PATOGENIE

Patogenia bolii este considerată a fi imunologică, dar ponderea mecanismului fundamental de producere prin mediere umorală sau celulară este discutabilă, fiecare beneficiind de argumente diverse.

Mecanismul imun celular este susţinut pe baza constatării că limfocitele periferice de la pacienţii cu miozită au capacitate mai mare de transformare blastică decât limfocitele de control, când sunt expuse la antigen muscular scheletic. De asemenea ele devin citotoxice în culturi celulare pentru fibrele musculare scheletice şi fibroblaşti.

Mecanismul imun umoral este susţinut pe baza existenţei unor autoanticorpi specifici direcţionaţi faţă de antigene probabil citoplasmatice definind anumite subseturi de boală. Astfel, autoanticorpii anti Jo_1 (antihistidil t-ARN sintetaza) şi autoanticorpii anti PL7 (antitreonil t-ARN sintetaza) definesc polimiozita asociată cu fibroză interstiţială pulmonară. De asemenea autoanticorpii anti Mi-2 au specificitate pentru dermatomiozită (60%). Se consideră că există similitudine între situsul activ al histidil t-ARN sintetaza (anti Jo-1) şi unele structuri antigenice din capsida proteică a picornavirusului şi astfel anticorpii antivirali ar reacţiona încrucişat cu situsul activ al enzimei, fenomen numit „mimetism molecular" responsabil de inducerea leziunii musculare. Alături de prezenţa autoanticorpilor, hipergamaglobulinemia policlonală rezultată din activarea limfocitelor B şi prezenţa complexelor imune circulante (CIC) întâlnite mai frecvent în dermatomiozita copilului cu vasculită, sunt alte elemente imunobiologice de susţinere a mecanismului imun umoral.

MORFOPATOLOGIE

În **fazele iniţiale** ale bolii, explorarea morfologică arată următoarele modificări ale fibrei musculare striate: – degenerescenţă vacuolară (90%); – in-

filtrat inflamator cu limfocite, plasmocite, histiocite şi ocazional eozinofile şi polimorfonucleare neutrofile cu dispoziţie difuză sau pseudofoliculară (80%); – necroza fibrelor musculare, fagocitoza şi regenerarea lor (variaţii ale diametrului secţional, citoplasmă bazofilă, nuclei multipli sarcolemali); – vasculită cu tromboze plachetare şi microinfarcte musculare mai frecvent la nivelul tubului digestiv, piele şi ţesut subcutanat.

TABELUL I

Specificităţile antigenice şi semnificaţia clinică a autoanticorpilor asociaţi bolilor de colagen

Anti-Sm (Smith):	autoanticorpi antiproteine complexate cu ARN nuclear, marker pentru LES (30%).
Anti-RNP:	autoanticorpi antiribonucleo-proteine, marker pentru boala mixtă a ţesutului conjunctiv (95%).
Anti-SSA (anti-Ro):	autoanticorpi antiproteine complexate cu Y_1 + Y_5 ARN, specificitate relativă pentru sindromul Sjögren (30%).
Anti-SSB (anti-La):	autoanticorpi antiproteine complexate cu transcriptaza III dependentă de ARN, specificitate relativă pentru sindromul Sjögren (10%).
Anti-centromer:	autoanticorpi antikinetochorcromozomiali, marker pentru sindromul CREST.
Anti-Scl-70:	autoanticorpi antitopoizomerază, dependentă de AND, specificitate relativă în sclerodermie (20%).
Anti-PM_1: (Anti-PM-Scl)	autoanticorpi antinucleari cu specificitate pentru sclerodermia asociată cu polimiozită şi afectare renală (*overlap syndrom*).
Anti Jo_1:	autoanticorpi antihistidil t-ARN sintetaza cu specificitate absolută pentru polimiozita asociată cu fibroză pulmonară interstiţială.

În **fazele tardive** ale bolii, explorarea morfologică arată modificări de tip diferit ale fibrei musculare striate: – fibrozare endomisială şi perimisială; – atrofie perifasciculară precedată de scăderea locală a densităţii capilarelor; – calcinoză.

Tabloul histopatologic complet se întâlneşte în 50% din cazuri, dar aprox. 20% nu prezintă modificări patologice, indicând caracterul focal al leziunii.

Analiza imunohistochimică a infiltratului inflamator cu anticorpi monoclonali dă rezultate variate în PM comparativ cu DM, susţinând intervenţia unor reacţii imune diferite în patogenia lor. Astfel, în PM infiltratul inflamator este interstiţial cu invadarea fibrelor musculare striate şi este format din limfocite T activate în celule CD8+ (T citotoxic/T supresor: 4/1), susţinând ca mecanism patogenic *reacţia imună mediată celular*. În DM infiltratul inflamator este perivascular (perivenular), fără invadarea fibrelor musculare striate, dar este format din limfocite B şi celule CD4+, susţinând ca mecanism patogenic *reacţia imună mediată umoral*. Acelaşi studiu al celulelor mononucleare circulante arată o expresie crescută a antigenelor HLA-DR de clasa a II-a pe suprafaţa lor.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale bolii depind de momentul examinării bolnavului şi forma clinică de boală. Ele sunt musculare, cutanate, viscerale şi generale.

1. **Manifestările musculare** (80-90%) sunt cele mai frecvente şi mai importante în diagnosticul polimiozitei. Ele sunt prezente cu:

– *slăbiciune musculară* la nivelul musculaturii centurilor şi musculaturii proximale a extremităţilor instalată lent cu caracter simetric, producând dificultăţi în urcatul şi coborâtul treptelor, ridicarea braţelor deasupra capului şi pieptănat. Afectarea musculaturii posterioare a gâtului face dificilă ridicarea capului de pe pernă şi menţinerea poziţiei ortostatice;

– *durere musculară* spontană şi la palpare;

– *tumefiere musculară* în stadiile iniţiale de boală cu evoluţie la atrofie musculară în stadiile tardive de boală, asociată cu contractură musculară şi calcinoză subcutanată, cu afectarea importantă a segmentelor musculare ai căror muşchi au fost interesaţi iniţial.

2. **Manifestările cutanate** (40%) sunt mai rare, dar au importanţă în diagnosticul dermtomiozitei. Ele pot îmbrăca mai multe aspecte:

– *edem palpebral* (rash „heliotrop") roşu liliachiu al pleoapei superioare, deosebit de caracteristic;

– *eritem cutanat* (rash cutanat) localizat pe faţă, gât, torace anterior şi suprafaţa de extensie a extremităţilor;

– *erupţie eritemato-papulară* (semnul Gottron) formată din pete proeminente de culoare roşie-violet, scuamoase, localizate pe faţa dorsală a articulaţiilor mâinilor, coatelor, genunchilor cu evoluţie la atrofii cu depigmentări şi hiperpigmentări;

– *eritem periunghial* prezent mai frecvent la pacienţii cu miozită cu fenomenul Raynaud proeminent prin dilatarea vaselor capilare periunghiale, uneori cu telangiectazii.

3. **Manifestările viscerale** semnifică evoluţia severă a bolii. Ele pot fi gastrointestinale, pulmonare şi cardiace:

a) *manifestări gastrointestinale:* – disfagie prin afectarea musculaturii striate faringiene posterioare şi esofagiene superioare; disconfort abdominal post prandial şi simptome de reflux (disfuncţia sfincterului esofagian inferior), – durere abdominală prin vasculită mezenterică cu evoluţie spre ulceraţie şi hemoragie gastrointestinală;

b) *manifestări pulmonare:*

– slăbiciunea musculaturii respiratorii extrinseci, fibroză pulmonară interstiţială (5-10%), pneumonie de aspiraţie, primele cu evoluţie spre disfuncţie ventilatorie de tip restrictiv;

– dizartrie, disfonie (afectarea musculaturii criofaringiene);

c) *manifestări cardiace:*

– miopericardită responsabilă de tulburări de ritm şi conducere diagnosticate electrocardiografic (30-50%), cu potenţial evolutiv la insuficienţă cardiacă congestivă;

– fenomen Raynaud raportat într-un procent mic de cazuri (20%).

4. **Manifestările generale** pot fi importante: febră, artralgii, inapetenţă şi scădere ponderală; foarte rar debutul bolii poate fi exploziv cu rabdomioliză, mioglobinurie şi insuficienţă renală acută.

De menţionat că la 20% din pacienţi se asociază boala neoplazică care precedă sau succedă boala inflamatorie musculară etichetată din acest punct de vedere cu sindrom paraneoplazic.

Unii autori identifică în interiorul complexului polimiozită/dermatomiozită (PM/DM) **5 grupe cu manifestări clinice uşor diferite**, reprezentând aspecte variate ale aceleiaşi boli (Bohan şi Peter, 1975).

Grupa I. Polimiozita idiopatică primară a adultului (30%) se întâlneşte la adulţi în jurul vârstei de 50 ani şi este mai frecventă la femei (F/B: 2/1).

Debutul bolii este insidios cu manifestări musculare; 50% din pacienţi au slăbiciunea musculaturii posterioare a gâtului. Contractura musculară poate fi găsită iniţial (1/10), dar ea se dezvoltă mai sever pe măsură ce boala progresează.

Grupa II. Dermatomiozita idiopatică primară a adultului (30%) se întâlneşte la adulţi tot în jurul vârstei de 50 ani. Debutul bolii este însă subacut cu manifestări cutanate şi musculare.

Grupa III. Dermatomiozita/Polimiozita asociată cu neoplazie (5-8%) se găseşte la adulţii peste 40 ani, mai frecvent la bărbaţi (B/F: 3/1). Incidenţa unui neoplasm în polimiozită este de 2-3%, pe când în dermatomiozită este 15-20%. Localizarea neoplasmului asociat cu miozită este similară cu cea întâlnită la vârsta pacientului: localizările mai frecvente sunt: plămân, sân, stomac, ovar, laringe, iar cele mai rare colon şi rect. Neoplazia se întâlneşte foarte rar în dermatomiozita copilului sau polimiozita adultului asociată cu fibroză interstiţială pulmonară. În PM asociată cu neoplazie, boala se ameliorează după exereza tumorii şi se agravează în caz de extensie şi metastazare.

Grupa IV. Dermatomiozita/Polimiozita copilului (8-22%) cu raport DM/PM de 2/1. Debutul este acut, cu manifestări cutanate şi gastrointestinale (vasculită mezenterică); aprox. 25% din pacienţi decedează prin hemoragie şi perforaţie gastrointestinală. Deşi calcinoza este mai frecvent întâlnită în dermatomiozita copilului, prognosticul dermatomiozitei copilului este mai bun comparativ cu al bolii adultului.

Grupa V. Dermatomiozita/Polimiozita asociată cu alte boli de colagen – *„overlap sindrom"* – (5-30%) se întâlneşte la adult, mai frecvent la femei (F/B: 9-1). În tabloul clinic al acestui tip de DM/PM, predomină, de obicei, elemente clinice ale bolii de colagen asociată miozitei. Dermatomiozita se asociază mai frecvent cu sclerodermia, iar polimiozita se asociază mai frecvent cu poliartrita reumatoidă, lupusul eritematos sistemic, sindromul Sjögren şi mai rar cu poliarterita nodoasă, miastenia gravis etc. Fenomenul Raynaud apare în 1/5 din cazurile de miozită asociată cu alte boli de colagen.

De menţionat că *există alte tipuri de miozită* considerate a fi variante ale bolii şi care se diferenţiază pe baza tabloului histologic. În *miozita nodu-*

lară focală există un proces miozitic asociat cu infarcte musculare scheletice ce dau un aspect nodular focal leziunii, greu de diferenţiat de formaţiuni tumorale ale muşchiului scheletic. *Miozita cu celule gigante* se caracterizează printr-un proces miozitic asociat cu celule gigante multinucleate; se întâlneşte în sarcoidoza generalizată şi în sindromul miozită/miocardită cu celule gigante, asociat cu miastenia gravis şi timon. În *miozita eozinofilică* procesul miozitic se asociază cu infiltrat inflamator bogat în eozinofile, similar celui întâlnit în fasciita cu eozinofile, ambele suferinţe fiind încadrate în sindromul hipereozinofilic. *Miozita cu corpi de incluziune* recunoscută ca entitate în 1971 este mai frecventă la bărbaţi, după vîrsta de 50 ani. În tabloul clinic se remarcă debutul insidios al suferinţei, afectarea asimetrică atât a musculaturii proximale cât şi distale şi asocierea cu neuropatii periferice. Biopsia musculară evidenţiază inflamaţie în endomisium şi perimisium, necroză şi atrofie de miofibrile, iar imunochimia prezenţa de limfocite TCD8+ şi creşterea expresiei HLA cl I pe miocite în strânsă legătură cu celulele Tcitotoxice (TCD8+). Particularitatea histologică este legată de prezenţa la microscopia optică a unor vacuole în fibrele musculare, înconjurate de material granular. La microscopia electronică s-a dovedit că aceste granule prezente în sarcoplasmă şi nuclei conţin filamente de 15-18 nm care se colorează cu roşu de Congo şi reprezintă depozite de beta amiloid. Această suferinţă care debutează ca o miopatie inflamatoare evoluează spre o boală degenerativă datorită acumulării de amiloid în fibrele musculare. Răspunsul la tratamentul glucocorticoid sau imunosupresor este slab. Nu sunt citate asocierea miozitei cu corpi de incluziune cu neoplazii.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Investigaţii paraclinice ilustrează modificările morfologico-biochimice ale fibrei musculare striate.

1. *Creşterea enzimelor serice de origine musculară*: creatinfosfokinaza (CPK)-izoenzima 3 (CPK-MM), aldolaza (A), lacticodehidrogenaza (LDH) şi transaminaza glutamoxalică (TGO). Creatinfosfokinaza (CPK) este crescută de aproximativ 10 ori valoarea normală în cursul evoluţiei bolii la 99% din pacienţi. Ea este un *indicator sensibil al necrozei fibrei musculare* şi al *monitorizării pacientului* sub corticoterapie. Valori normale ale creatinfosfokinazei, în prezenţa bolii active, se explică prin existenţa unui inhibitor enzimatic circulant sau formă de boală asociată cu neoplazie sau cu evoluţie lungă.

2. *Creşterea excreţiei urinare de creatină* (N: 100-150 mg/24 ore).

3. *Investigaţii imunologice* întâlnite mai frecvent sunt:

– autoanticorpi specifici suferinţei care, în plus, definesc anumite subseturi de boală (anti Jo-1, anti-PL-7, anti-PL-12, anti-Mi-2);

– hipergamaglobulinemie prin creştere policlonală a claselor de imunoglobuline (IgG, IgM, IgA);

– factor reumatoid (FR);

– complexe imune circulante (CIC).

4. *Creşterea reactanţilor serici ai fazei acute a inflamaţiei* (VSH, fibrinogen, proteină C reactivă, α_2-globuline, număr leucocite).

5. *Electromiografia* (EMG) reprezintă o explorare esenţială pentru diagnosticul PM. Se descriu 3 tipuri primare de anomalii electromiografice, care nu sunt în totalitate specifice;

– fibrilaţii spontane în repaus, expresie a unei activităţi electrice spontane;

– potenţiale de durată scurtă şi amplitudine mai mică decât cea normală, evocate de contracţia musculară voluntară;

– descărcări pseudo-miotonice bizare, repetitive, de înaltă frecvenţă care urmează după o stimulare mecanică a muşchiului prin inserţia unui electrod. În 60% din cazuri se întâlnesc toate cele 3 tipuri primare de anomalii electromiografice, dar în 10% din cazuri electromiografia este normală. Electromiografia seriată se corelează cu nivelul enzimelor serice musculare, astfel că scăderea lor la pacienţi trataţi corect se însoţeşte de îmbunătăţirea anomaliilor electromiografice de tip miopatic, dar cu menţinerea activităţii electrice spontane, indicând persistenţa bolii active.

6. *Capilaroscopia* evidenţiază modificarea patului capilar unghial cu dilatarea şi distorsionarea capilarelor periunghiale şi prezenţa de arii avasculare. Aceasta apare mai frecvent la pacienţi cu fenomen Raynaud în polimiozită/dermatomiozită asociate cu alte boli de colagen.

7. *Biopsia musculară*, evidenţiind modificările patologice, relativ caracteristice, confirmă boala şi este esenţială pentru diagnosticul diferenţial cu alte miozite. Locul de efectuare al biopsiei musculare poate fi mai bine selectat din grupele musculare cu activitate electrică anormală. Biopsia musculară trebuie efectuată la distanţă de inserţia acului pentru electromiografie care este iritativă, putând produce infiltraţie celulară locală.

8. *Biopsia de piele*, efectuată la pacienţi cu dermatomiozită, arată modificări similare cu cele întâlnite în LES: atrofie epidermică, degenerare şi lichefiere a celulelor bazale, depunere de mucină, dilatare şi trombozare a capilarelor dermice. Examenul în imunofluorescenţă al materialului bioptic din zonele de piele afectate demonstrează depunerea focală de imunoglobuline (Ig) şi complement (C) la nivelul joncţiunii dermoepidermice.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al bolii se face pe următoarele 4 criterii:

1. Slăbiciune musculară simetrică a musculaturii centurilor, extremităţilor şi gâtului cu/fără disfagie.
2. Creşterea enzimelor serice de origine musculară: creatinfosfokinaza.
3. Anomalii electromiografice de tip miotonic asociate cu activitate electrică spontană.
4. Biopsie musculară.

Pacienţii sunt clasificaţi ca având *boală definită* cu 4, boală *probabilă* cu 3 şi boală *posibilă* cu 2 criterii.

Diagnosticul diferenţial al bolii se face cu alte entităţi care se prezintă cu sindrom muscular (slăbiciune musculară, durere musculară şi/sau tumefiere musculară), diferenţierea făcându-se pe baza anamnezei, examenul clinic, enzimelor musculare, electromiografiei şi biopsiei musculare. Grupele de boli care pot preta la diagnosticul diferenţial cu polimiozita se găsesc în tabelul II.

Cele mai frecvente boli care trebuie diferenţiate de polimiozită sunt:

– *Miozite infecţioase.* Dintre miozitele infecţioase cele virale, produse de viruşi diferiţi (virusul gripal A şi B, virusul coxsackie B, virusul Epstein-Barr) produc stări patologice cu sindrom muscular, creşteri de enzime musculare, modificări ale biopsiei musculare, dar cu electromiografie normală. De asemenea, infecţia cu HIV poate produce un tablou clinic de miozită. Miozitele parazitare şi helmintice (trichinoza, toxoplasmoza, cisticercoza, schistosomiaza), produc simptome asemănătoare cu cele ale polimiozitei şi infiltrat inflamator pe biopsia musculară, uneori cu evidenţierea parazitului. Diagnosticul de trichinoză se susţine pe date anamnestice legate de consumul de carne de porc, febră, edem conjunctival şi al feţei, eozinofilie importantă, manifestări viscerale, neurologice şi miopericardice, titruri serice crescute în dinamica de anticorpi specifici.

Toxoplasmoza poate prezenta un tablou clinic asemănător polimiozitei, diagnosticul stabilindu-se de asemenea pe titruri serice crescute, în dinamică, de anticorpi specifici şi pe evidenţierea parazitului pe biopsia musculară. Se menţionează că unii pacienţi înglobaţi în complexul polimiozită-dermatomiozită prezintă titruri crescute de anticorpi antitoxoplasmă.

– *Miopatii toxice.* Alcoolul şi unele medicamente (cortizonul, D-penicilina, colchicina) pot produce un tablou clinic asemănător polimiozitei.

– *Miopatii endocrine.* Unele boli endocrine (boala Cushing, hipotiroidism, acromegalie, hiperparatiroidie, boala Addison) prezintă sindrom muscular, creşteri de enzime musculare şi anomalii electromiografice de tip miopatic, dar cu biopsie musculară normală.

– *Miopatii neurologice.* Bolile neurologice cum sunt bolile de denervare (scleroza laterală amiotrofică), bolile joncţiunii neuro-musculare (miastenia gravis) şi diverse neuropatii (neuropatia diabetică, polineuropatia cronică autoimună, sindromul Guillain-Barre) prezintă sindrom muscular asociat cu anomalii electromiografice, dar cu valori normale ale enzimelor musculare şi aspect normal al biopsiei musculare.

– *Distrofiile musculare* cum este distrofia musculară Duchenne reprezintă un grup de boli familiale cu mecanism de transmitere legat de cromozomul X, manifestate din copilărie cu sindrom muscular, modificări electromiografice şi ale biopsiei musculare, dar cu valori normale ale enzimelor musculare.

– *Miopatiile de stocaj* trebuie diferenţiate de polimiozită deoarece se pot manifesta cu sindrom muscular şi rabdomioliză. Ele se caracterizează prin deficienţe enzimatice diferite în metabolismul glicogenului, lipidelor şi purinelor, cu acumulare în fibra musculară a unor produşi metabolici inter-

mediari; confirmarea lor diagnostică se face prin dozări enzimatice specifice (miofosforilază, mioadenilat-deaminază, carnitină).

TABELUL II

Diagnostic diferenţial al slăbiciunii musculare

1. *Miozite infecţioase*:
   a) Miozite virale (V. gripal, V. coxsackie, V. E-B, HIV).
   b) Miozite bacteriene (Streptococ, *Clostridium*, b. leprei).
   c) Miozite parazitare (trichinoza, toxoplasmoza etc.).
2. *Miopatii toxice* (alcool, D. Penicilamina, colchicina).
3. *Miopatii endocrine* (hipo/hipertiroidism, acromegalie, hiperparatiroidism, b. Cushing, b. Addison).
4. *Miopatii nutriţionale*: deficienţă de vit. E şi D.
5. *Miopatii neurologice*:
   a) boli de denervare: SLA
   b) boli ale joncţiunii neuro-musculare: miastenia gravis, sindromul Eaton-Lambert
   c) neuropatii (neuropatia diabetică etc.)
6. *Distrofii musculare* (distrofia musculară Duchenne)
7. *Miopatii de stocaj*:
   a) metabolismul glicogen: deficienţă de miofosforilază (MF)
   b) metabolismul lipidic: deficienţă de carnitină
   c) metabolismul purinic: deficienţă de mioadenilatdeaminaza
8. *Polimialgia reumatică*.

– *Polimialgia reumatică* trebuie diferenţiată de polimiozită datorită prezenţei în tabloul ei clinic a sindromului muscular în care predomină durerea musculară ce afectează muşchii centurilor şi gâtului, dar enzimele musculare, electromiografia şi biopsia musculară sunt normale.

TRATAMENT

Scopul tratamentului este de a supresa procesul inflamator tisular şi astfel de a minimaliza pierderea de masă musculară.

Corticoterapia reprezintă, de obicei, în forma activă de boală, prima alternativă terapeutică. Ea se face cu *prednison în doze de 1-2 mg/kg corp/zi*, în doze divizate, timp de 1-2 luni; după ameliorarea clinică şi biologică, dozele se reduc treptat, de ex. cu 5 mg la 10 zile, până la doza de 10-15 mg/zi, care poate fi continuat luni şi chiar ani în posologie alternantă. În formele agresive de boală se poate începe cu metilprednisolon i.v. (1 g/zi timp de 3 zile) *(puls-terapie)*, după care se continuă cu prednison pe cale orală. Răspunsul la tratament apare la intervale variabile (1-3 luni) şi este necesar să fie evaluat clinic (sindrom muscular) şi paraclinic (CPK, EMG). Riscul şi efectele adverse ale tratamentului corticoterapic, în doze mari şi pe termen lung, trebuie cântărit în raport cu beneficiul terapeutic. Ineficienţa corticoterapiei este, în majoritatea cazurilor, urmarea administrării de posologii insuficiente, scăderii prea rapide a dozelor zilnice, erorii diagnostice sau asocierii cu o neoplazie. Se consideră că 75% din pacienţi răspund favo-

rabil la corticoterapie cu supresia procesului inflamator, permiţând oprirea tratamentului.

Imunosupresia se utilizează împreună cu corticoterapia în formele de boală agresivă cu manifestări viscerale, la pacienţi care nu pot tolera doze mari de prednison sau în formele refractare la corticoterapie. Mai utilizate sunt methotrexatul şi ciclofosfamida, cu următoarele scheme de tratament:

– *Methotrexat*: 5 mg i.v./săptămână crescând cu câte 5 mg/săptămână până la doza de 25 mg i.v./săptămână, după care posologia se continuă cu doza de 7,5 mg per os/săptămână, priză unică pe o perioadă de 6 luni-1 an. Este necesară şi obligatorie urmărirea hematologică şi hepatică.

– *Azathioprina* se foloseşte în doză de 2-3 mg/kg/zi ca alternativă a terapiei cu methotrexat. Ciclofosfamida poate fi administrată atât per os cât şi i.v. în pulsterapie. Ciclosporina (2,5-5 mg/kg/zi) poate fi eficientă la pacienţii care nu răspund la imunosupresoarele menţionate. Folosirea pe perioade lungi de timp a imunosupresoarelor creşte riscul de neoplazie şi de aceea trebuie să se stabilească, prin tatonare, posologia minimă care induce supresia procesului inflamator.

Imunolgobulinele administrate i.v. în doză de 0,4 g/kg/zi 5 zile consecutiv induc ameliorarea cazurilor de PM/DM refractare la cortizonice şi imunosupresoare.

Plasmafereza este indicată în dermatomiozita copilului cu vasculită, refractară la tratamentul convenţional cu corticoterapie şi imunosupresie.

Tratamentul chirurgical al tumorii în caz de paraneoplazie ameliorează substanţial sau vindecă boala.

Prognostic. Corticoterapia şi imunosupresia au îmbunătăţit evoluţia bolii. Dacă în era înaintea corticoterapiei, mortalitatea era 50%, astăzi rata de supravieţuire este mare: 95% supravieţuire la 1 an, 80% supravieţuire la 5 ani şi 73% supravieţuire la 8 ani. Rata de supravieţuire este mică în dermatomiozită/polimiozită asociată cu neoplazie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

KAGEN L.J. – Inflammatory muscle disease – management – in „Rheomatology" Klippel, Dieppe (Ed.), Mosby Ed., 1994, p. 14.1.

PLOTZ P.H., LEFF R.L., MILLER F.W. – Inflammatory and metabolic myopathies – în „Primes on the Rheumatic Disease", 10th Ed. Schumacher, Klippel, Koopman (Ed.), Arthritis Foundation, 1993, p. 127.

PLOTZ P.H., MILLER F.W. – Inflammatory muscle disease – etiology and pathogenesis – in „Rheumatology" Klippel, Dieppe (Ed.), Mosby Ed., 1994, p. 13.1.

POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie – ediţia a III-a actualizată şi adăugită, Ed. Tehnică, 1997.

SPENCER R.T. – Inflammatory muscle disease – în „Rheumatology secrets" – West S.G. (Ed), Hanley & Belfus Inc. Ed., Mosby Ed., 1997, p. 141.

WORTMANN R.L. – Inflammatory Disease of Muscle and Other Myopathies – in „Textbook of Rheumatology", 5th Ed., Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Ed.), W.B. Saunders Company Ed., 1997, p. 1 177.

CAPITOLUL XXX

BOALA MIXTĂ A ŢESUTULUI CONJUNCTIV

Prof. Dr. ŞT. ŞUŢEANU, Dr. P. IGNAT, Dr. M. BOJINCĂ,
Dr. MARIANA SASU

Etiopatogenie 729
Morfopatologie 730
Tablou clinic 731
Explorări paraclinice 733
Evoluţie, complicaţii 734
Tratament 734
Prognostic 735
Bibliografie selectivă 735

Bolile ţesutului conjunctiv nu au totdeauna un aspect clinic caracteristic; uneori pacienţii au asocieri de manifestări clinice întâlnite în mai multe colagenoze definite, ca de exemplu lupus eritematos sistemic (LES) şi poliartrită reumatoidă (PR) sau LES şi scleroză sistemică (SS) sau LES, SS şi miozită. Cazurile de asocieri, incomplet definite sub aspect nosologic au primit numele de „*overlap syndrome*". Boala mixtă a ţesutului conjunctiv (BMTC) – descrisă şi ca sindromul Sharp – reuneşte o combinaţie de date clinice similare cu cele din LES, SS, polimiozită şi PR împreună cu modificări serologice relativ caracteristice, definite prin titruri înalte de anticorpi antinucleari circulanţi cu specificitate pentru un antigen care este o ribonucleoproteină nucleară – U1 RNP.

BMTC nu este o boală rară, dar se diagnostichează adesea sub alte etichete; este mai puţin frecventă decât LES, dar de câteva ori mai frecventă decât polimiozita (PM) sau scleroza sistemică.

ETIOPATOGENIE

Etiopatogenia BMTC este necunoscută, dar ca şi în cazul altor boli de colagen, este considerată a fi de *cauză imună*. Studiile imunologice efectuate la pacienţii cu BMTC au arătat iniţial că aceştia au un titru înalt de anticorpi faţă de un antigen nuclear extractabil sensibil la ribonuclează şi la tripsina (ENA). Ulterior s-a demonstrat că este vorba de ribonucleoproteine

(RNP) nucleare de talie mică (*small nuclear* – sn) bogate în uridină – U1 sn RNP sau U1 RNP. Aceste ribonucleoproteine fac parte din aşa-numitul aparat celular de matisare (spliceosome) ca şi cele care sunt ţinta anticorpilor anti-Sm specifici LES. Cele două tipuri de anticorpi anti-U1 RNP şi anti-Sm sunt direcţionaţi contra unor componente proteinice diferite din aceste snRNP. Astfel anticorpii anti U1 RNP au specificitate pentru un antigen de 68 kD. Prezenţa acestor anticorpi se asociază cu HLA-DR4 şi HLA-DR2.

Studii genetice la pacienţii cu BMTC cu HLA-DR2 şi DR4 au arătat un set comun de aminoacizi pe lanţul beta poziţiile 26, 28, 30, 31, 32, 70 şi 73. Aceştia formează un „buzunar" de legare a unor peptide antigenice care vor fi prezentate limfocitelor T, posibil cu rol în dezvoltarea bolii. Mai multe studii sugerează un rol al virusurilor în iniţierea producţiei de anticorpi anti-U1 RNP. Se pare că există omologii de secvenţe între virusuri gripale, retrovirusuri şi U1 RNA.

Serurile conţinând *anticorpi anti U1 RNP*, la titru înalt, dar nu anticorpi anti Sm, se găsesc de obicei la pacienţii cu BMTC, şi foarte rar, sau de excepţie, la cei cu PM, PR. Chiar pacienţii care au iniţial aspectul clinic al unei alte boli de colagen (LES, SS, PR) dar au titruri înalte de anticorpi anti U1 RNP, aceştia dezvoltă după mai mulţi ani o boală mixtă de ţesut conjunctiv. În prezent se consideră că *existenţa titrurilor serice înalte de anticorpi anti U1 RNP reprezintă un test specific pentru BMTC.*

Există şi alte argumente privind natura imunologică a BMTC, în afara titrurilor crescute de anticorpi anti U1 RNP: 1) hipergamaglobulinemia policlonală indicatoare de hiperreactivitatea celulelor β; 2) deficitul celulelor T supresoare; 3) complexele imune circulante în perioadele de activitate a bolii şi prezenţa acestor complexe în biopsiile renale; 4) hipocomplementemia; 5) prezenţa anticorpilor limfocitotoxici; 6) demonstrarea histologică a infiltratelor limfocitare în sinovială, inimă, ficat, muşchi, glande salivare, plămâni.

MORFOPATOLOGIE

Datele histologice pentru BMTC sunt relativ puţine pentru că numărul cazurilor studiate histologic este limitat.

Modificarea morfologică de bază este reprezentată de *leziuni vasculare difuze* cu proliferare intimală uşoară şi hipertrofia mediei afectând vasele medii şi mici. Această vasculopatie este diferită de cea din LES, unde există infiltrate inflamatorii perivasculare şi necroză fibrinoidă şi asemănătoare cu cea din SS. Astfel majoritatea pacienţilor cu BMTC prezintă modificări ale capilarelor subunghiale de tip sclerodermic (la examenul capilaroscopic). Afectarea arterelor renale poate conduce la hipertensiune renovasculară iar cea a arterelor pulmonare la hipertensiune pulmonară. Se pare că există o corelaţie între modificările vasculare pulmonare şi cele ale capilarelor subunghiale. Pot fi afectate şi alte teritorii vasculare (artere coronare, artere mezenterice etc.) dar modificările vasculitice nu au de obicei expresie clinică. Alte modificări patologice în BMTC includ infiltrat limfoplasmocitar

în glandele salivare, ficat, tract gastrointestinal și leziuni de tip miozitic. Fibroza redusă sau absentă deosebește modificările din BMTC de cele din SS.

TABLOU CLINIC

Aspectul tipic al BMTC include poliartrită, fenomen Raynaud, tumefierea mâinilor sau sclerodactilie, boală pulmonară, miopatie și hipomotilitate esofagiană. Acest tablou clinic asociază astfel aspecte de LES, SS și PM.

La debut manifestările clinice sunt atipice și sindromul clinic se definește adesea după luni și ani. Inițial pot fi prezente numai artralgii, mialgii, fatigabilitate și fenomene vasospastice, astfel că majoritatea bolnavilor (60%) sunt etichetați a avea PR, SS, LES, PM sau „boală nediferențiată de țesut conjunctiv". După o perioadă de luni și ani, pot să se adauge unele aspecte mai caracteristice ca alopecie, rash discoid, serozită, sindrom Raynaud, artrită deformantă.

În rare cazuri, boala poate îmbrăca o *formă acută* cu febră, miopatie inflamatorie, meningită aseptică, poliartrită, gangrenă digitală, abdomen acut sau nevralgie de trigemen.

În toate aceste cazuri, similare în parte cu colagenozele clasice, dar care nu au toate caracterele lor clinice și serologice, depistarea de Ac anti U1 RNP atrage atenția asupra existenței BMTC.

Prezentarea **manifestărilor clinice specifice BMTC** este utilă atât sub aspect diagnostic, cât și didactic;

1. *Semnele generale* sunt mai totdeauna prezente. Fatigabilitatea și astenia fizică sunt relativ specifice; adesea bolnavii au febră prin polimiozită, meningită aseptică, serozită sau infecții intercurente. Pierderea în greutate survine mai ales când există afectare gastrointestinală, cu sindrom de malabsorbție.

2. *Afectarea tegumentelor și mucoaselor* este foarte frecventă în BMTC. Tumefierea mâinilor și degetelor se produce la 2/3 din pacienți: uneori la început sunt prezente paroxisme de vasospasm, cu fenomen Raynaud și indurarea tegumentelor mâinilor. Aproape 1/3 din bolnavi au fenomene cutanate *lupus-like*, mai frecvent plăci discoidale și erupții în regiunea malară; alopecia, fotosensibilitatea, leziunile eritematoase difuze, teleangiectaziile periunghiale apar mai rar. Modificările cutanate simulează uneori SS sau DM-PM.

La nivelul mucoaselor se pot întâlni ulcerații bucale, sindrom *sicca*, perforația septului nasal. Biopsiile de piele arată – cu frecvență variabilă – depozite de Ig la joncțiunea dermo-epidermică.

3. *Afectarea articulară* este totdeauna prezentă. Bolnavii au dureri articulare și redoare matinală și peste 60% dezvoltă artrită. Deși artrita este nedeformantă, uneori capătă aspecte similare cu cele din PR (deviație ulnară, contractură în flexie, artrită mutilantă).

4. *Afectarea musculară* din BMTC se manifestă prin mialgii, slăbiciune musculară și creșterea nivelurilor serice de CK (în special isoforma MM), LDH, aldolază etc. Miopatia este asemănătoare, clinic și histologic, cu PM

clasică. Datele electromiografice sunt tipice de miozită inflamatorie, iar biopsiile relevă grade variate de degenerescenţă a fibrelor musculare şi infiltrat interstiţial cu plasmocite şi limfocite. Imunofluorescenţa evidenţiază depozitele de IgG şi IgM în unele vase sanguine şi în jurul membranei sarcoplasmice.

La unii bolnavi febra însoţeşte miozita, iar alţii au istoric de mialgii febrile, cu durata de câteva zile sau săptămâni. Miozita răspunde la corticosteroizi.

5. *Afectarea gastrointestinală.* Disfagia este rară, dar explorarea esofagiană evidenţiază la aprox. 70% din bolnavi anomalii de motilitate în 1/3 distală a esofagului. Disfuncţia esofagiană se corelează cu durata bolii; rareori refluxul esofagian duce la constituirea de ulceraţii şi stricturi.

Vasculita mezenterică este foarte rară; ea poate produce tablou clinic de abdomen acut. Uneori, durerile abdominale pot avea drept cauză serozita sau hipomotilitatea intestinală.

6. *Afectarea pulmonară* ar fi prezentă la 80% din bolnavi, dar în majoritatea cazurilor este asimptomatică. Aspectul radiologic şi funcţional este de fibroză interstiţială, cu desen reticulonodular bazal, mici colecţii pleurale, capacitate vitală redusă şi scăderea capacităţii de difuziune. Unii bolnavi au însă dispnee, durere pleurală şi raluri uscate bazale.

Hipertensiunea pulmonară se poate instala în cursul bolii şi este principala cauză de deces la pacienţii cu BMTC. Apariţia hipertensiunii pulmonare se datorează, în principal, proliferării intimale şi hipertrofiei mediei de la nivelul arteriolelor pulmonare şi mai puţin fibrozei pulmonare interstiţiale ca în sclerodermie.

7. *Afectarea cardiacă* este rară şi se întâlneşte mai ales la copii. Pericardita este de obicei autolimitată. Miocardita, puţin simptomatică, se aseamănă din punct de vedere histologic cu miocardita autoimună. Unii pacienţi, iniţial diagnosticaţi cu LES, au miocardite şi Ac. anti-U1RNP. Afectarea cardiacă poate fi însă secundară hipertensiunii renovasculare sau hipertensiunii pulmonare. Modificări electrocardiografice pot fi întâlnite la 20% din pacienţi. Cele mai frecvente sunt hipertrofia ventriculară dreaptă, supraîncărcarea atrială dreaptă şi tulburările de conducere intraventriculare.

8. *Afectarea renală.* Iniţial s-a apreciat că afectarea renală în BMTC este extrem de rară şi absenţa nefropatiei a fost considerată ca o condiţie esenţială a diagnosticului. Ulterior prin urmărirea prelungită a pacienţilor s-a constatat că afectarea renală apare la 25% din pacienţi; cel mai frecvent aceasta este o glomerulonefrită membranoasă (asimptomatică de obicei dar putând determina sindrom nefrotic). Titrurile înalte de anticori anti-U1 RNP determină o protecţie relativă contra dezvoltării unei glomerulonefrite difuze proliferative. Afectarea renală este de obicei uşoară şi răspunde la tratament. Unii pacienţi prezintă crize hipertensive renovasculare similare cu cele din SS.

9. *Afectarea sistemului nervos* se întâlneşte la aprox. 10% din pacienţi. Nevralgia de trigemen este manifestarea neurologică cea mai comună. Uneori se observă migrenă sau cefalee, însoţite de febră şi mialgii pasagere, ca într-o infecţie virală. Meningita aseptică, convulsiile, encefalopatia reprezintă excepţii.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Sub aspectul modificărilor biologice BMTC sumează anomalii întâlnite în alte colagenoze, de care adesea nu poate fi diferențiată.

La aproximativ 75% din pacienți se întâlnește o *anemie* de tip inflamator cronic; anemia hemolitică este rară, deși testul Coombs este adesea pozitiv. *Leucopenia, limfopenia și trombocitopenia* sunt posibile. VSH este accelerată, și se corelează cu activitatea bolii. La 10% din bolnavi *reacția VDRL este pozitivă*, iar cel puțin 1/3 au *factor reumatoid*. Complementul seric este scăzut sau normal, iar complexele imune circulante inconstant crescute. *Hipergamaglobulinemia* este frecventă.

Explorarea imunologică. Prin definiție toți pacienții cu BMTC au anticorpi antinucleari și anticorpi anti-U1 RNP prezenți. Anticorpii anti-ADN dublu catenar și anti-Sm sunt de regulă absenți.

Diagnosticul BMTC este dificil, mai ales la debutul său când îmbracă aspect de SS, LES, PM sau PR. De obicei, asociația de manifestări clinice, relativ specifice și titruri serice înalte de Ac anti U1 RNP ușurează diagnosticul. În tabelul I sunt sintetizate criteriile de diagnostic în BMTC. Diagnosticul pozitiv poate fi afirmat atunci când sunt îndeplinite următoarele trei condiții: 1) prezența celor două simptome comune; 2) prezența anticorpilor anti U1 RNP; 3) prezența uneia sau mai multor caracteristici (III) din două sau trei din categoriile de diagnostic A, B sau C. Multe din cazuri însă sunt apreciate cu denumirea generală de „colagenoză nediferențiată" sau „boală nediferențiată de țesut conjunctiv". Tabelul II sintetizează elementele principale ale diagnosticului diferențial în BMTC.

TABELUL I

Criterii de diagnostic în BMTC

I. Simptome comune
    1. Fenomen Raynaud
    2. Tumefacții ale mâinilor sau degetelor
II. Anticorpi anti-U1 RNP
III. Caracteristici mixte
  A. De tip LES
    1. Poliartrită
    2. Adenopatii
    3. Eritem facial
    4. Pericardită sau pleurezie
    5. Leucopenie sau trombocitopenie
  B. De tip sclerodermie
    1. Sclerodactilie
    2. Fibroză pulmonară, modificări restrictive sau reducerea capacității de difuziune
    3. Hipomotilitate sau dilatație a esofagului
  C. De tip polimiozită
    1. Slabiciune musculară
    2. Nivel seric crescut al enzimelor musculare
    3. Examen electromiografic cu aspect miogen

TABELUL II

Diagnosticul diferenţial al BMTC (după E. Popescu)

Elemente clinice, biologice	*BMTC*	*LED*	*SS*	*PR*	*PM*
Fenomen Raynaud	++++	+	++++	rar	+
Hipomotilitate esofagiană	+++	rar	++++	0	rar
Boală pulmonară	+++	+	++	+	+
Miozită	+++	+	+	+	++++
Poliartrită	++++	+++	+	++++	+
Limfadenopatie	++	++	rar	++	rar
Leucopenie	++	+++	rar	rar	rar
Glomerulonefrită	+	+++	++	rar	rar
Scleroză difuză	+	rar	++++	0	+
Hipergama-globulinemie	++++	+++	+	+	+
Ac anti RNP	++++	+	rar	0	rar
Ac anti ADN	+	++++	+	rar	rar
Ac anti Sm	rar	+++	0	0	rar
Hipocomplementemie	+	++++	rar	0	rar

EVOLUŢIE. COMPLICAŢII

Evoluţia BMTC este lent progresivă, cu afectare multisistemică, dar mai puţin severă decât a LED. S-a dovedit că pacienţii cu titruri înalte de anticorpi anti-U1 RNP au o prevalenţă scăzută a manifestărilor renale şi neurologice severe. Apariţia hipertensiunii pulmonare, a miocarditei sau a hipertensiunii renovasculare reprezintă elemente de evoluţie complicată, care pot conduce la deces. Principala cauză de deces este hipertensiunea pulmonară. Multe din manifestările BMTC răspund însă iniţial la corticosteroizi, în afara manifestărilor sclerodermice-like, care sunt mai rezistente şi pot deveni dominante mai tardiv în cursul bolii.

TRATAMENT

Îngrijirea efectivă a pacienţilor cu BMTC este complicată datorită varietăţii organelor afectate şi mai ales oscilaţiilor mari în definirea diagnosticului.

Pentru formele de boală medie se recomandă o terapie cu medicamente antiinflamatoare nesteroidiene sau hidroxiclorochină. Folosirea dozelor moderat – mari de cortizon (80-120 mg/zi) este indicată în pleurezii, pericardită, miocardită, meningită aseptică, nefropatie, miozită. Răspunsul la medicaţie corticosteroidă este bun, cel puţin iniţial. Determinările viscerale necesită de obicei asociaţia cortizon + medicaţie imunosupresoare.

Hipertensiunea pulmonară se tratează cu imunosupresive (ciclofosfamidă în special), cortizonice, anticoagulante, blocanţi ai canalelor de calciu, prosta-

ciclină intravenos și inhibitori de enzimă de conversie. În cazul fenomenului Raynaud se administrează, mai ales în sezoanele reci, vasodilatatoare de tipul nifedipinei 10 mg × 3-4/zi. Pacienții cu afectare esofagiană pot fi tratați cu metoclopramid (10 mg × 3/zi) sau cisaprid (10 mg × 3-4/zi) iar la cei cu reflux gastroesofagian se adaugă ranitidină (150-300 mg/zi) sau famotidină (20-40 mg/zi) sau omeprazol (20-40 mg/zi).

PROGNOSTIC

În ansamblu BMTC are un răspuns relativ bun la corticoterapie și un prognostic favorabil. Pacienții cu titruri înalte de Ac anti U1 RNP au o mică prevalență a afectării renale severe sau neurologice. Ca și în SS sau LES, prognosticul depinde de severitatea afectării organelor importante (inimă, plămâni, rinichi, sistem nervos). Formele de BMTC asemănătoare cu LES par a răspunde mai bine la corticosteroizi, decât cele asemănătoare cu SS.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BENETT R.M. – Mixed connective tissue disease and other overlap syndrome. Textbook of Rheumatology 5-th. Ed. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (eds.), Saunders, 1997, p. 1 065-1 078.

DORIA A., GHIRARDELLO A. DE ZAMBIASI P. et al – Japanese diagnostic criteria for mixed connective tissue diseas in Caucasian patients, J. Rheumatol, 19:259-264, 1992.

KANEOKA H., HSU K.C., TAKEDA Y. et al. – Molecular genetic analysis of HLA-DR and HLA-DQ genes among anti-U1-70 kd autoantibody positive connective tissue patients, Arthritis Rheum 35:83-94, 1992.

PENG S.L., HARDIN J.A., CRAFT J. – Antinuclear antibodies, Textbook of Rheumatology 5-th, Ed. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Eds), Saunders, 1997, p. 250-266.

SMOLEN J., STEINER G. – Mixed connective tissue disease, Arthritis Rheum., 41:5, 768-777, 1998.

CAPITOLUL XXXI

SINDROMUL SJÖGREN

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**,
Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**

Definiţie 737
Incidenţă şi prevalenţă 737
Etiopatogenie şi morfopatologie 737
Tablou clinic 738
Explorări paraclinice 739
Diagnostic 739
Tratament 740
Bibliografie selectivă 740

Definiţie. Sindromul Sjögren este o boală inflamatorie cronică de cauză necunoscută caracterizată printr-o distrugere progresivă a glandelor salivare şi lacrimale, care conduce la scăderea producţiei de salivă şi lacrimi cu producerea uscăciunii gurii şi ochilor (sindromul sicca). Boala se asociază frecvent cu alte suferinţe reumatologice şi autoimune (poliartrita reumatoidă, lupus eritematos sistemic, sclerodermia) constituind *sindromul Sjögren secundar*. Există şi o *formă primară* care nu se însoţeşte de nici o altă suferinţă.

Incidenţă şi prevalenţă. Sunt afectate de 10 ori mai frecvent femeile decât bărbaţii. Vârsta debutului bolii se situează între 30 şi 50 de ani. Deşi incidenţa exactă a bolii nu este cunoscută se apreciază că 30% din pacienţii cu poliartrită reumatoidă, 10% din cei cu lupus eritematos şi 1% din cei cu sclerodermie au un sindrom Sjögren secundar.

ETIOPATOGENIE ŞI MORFOPATOLOGIE

În **etiologia bolii** au fost implicaţi *factori genetici, hormonali* şi *posibil infecţioşi*. La aceşti bolnavi se întâlnesc cu frecvenţă mai mare ca în populaţia generală HLA B8, DR3 (în forme primare), DR4 (în forme secundare). Predominanţa la sexul feminin sugerează rolul estrogenilor în inducerea unei hiperreactivităţi imune faţă de o eventuală infecţie posibil virală. Etiologia virală a fost frecvent suspectată, dar niciodată dovedită. Distrugerea glandelor salivare şi lacrimile se realizează prin contribuţia mecanismelor imune mediate atât celular cât şi umoral. Infiltratele limfomonocitare masive glan-

dulare atestă *implicarea mecanismului imun celular*, în timp ce prezenţa nivelului crescut de complexe imune circulante, hipergamaglobulinemia şi producţia crescută de autoanticorpi (SS A = anti Ro şi SS B = anti La) susţin implicarea mecanismului *imun umoral*.

Leziunile clasice anatomopatologice sunt constituite din *infiltrat limfoplasmocitar* distribuit în jurul ducturilor glandulare intralobulare, atrofie acinară, modificări metaplazice şi proliferative ale celulelor ductale. Limfocitele sunt reprezentate predominant de T helper (CD4+) în timp ce limfocitele B reprezintă aproximativ 20% din totalul limfocitelor. Celulele mononucleare din infiltrat pot fi agregate în foliculi care împreună cu celulele ductale proliferate induc ocluzii şi dilataţii supraiacente ale canalelor majore glandulare. Cu tot infiltratul limfomonocitar masiv septurile interlobulare rămân intacte, ceea ce deosebeşte sindromul Sjögren de tumorile limfoide. Aceleaşi caractere histologice se pot întâlni în cazul coafectărilor organelor parenchimatoase (plămâni, rinichi, sistem nervos) şi chiar ganglionilor limfatici care capătă uneori *aspect pseudolimfomatos*.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale sindromului Sjögren sunt urmarea, în special, a scăderii secreţiei lacrimale şi salivare.

Manifestările oftalmologice (keratoconjunctivita sicca) constau în senzaţia de uscăciune a ochilor, de arsură, de corpi străini intraoculari, de dificultate de a deschide ochii. Bolnavii nu pot plânge, au uneori vederea înceţoşată şi prezintă fotosensibilitate. Obiectiv se constată conjunctive hiperemice, keratită filamentoasă, eroziuni corneene şi deseori infecţii bacteriene oculare secundare. Testul Schirmer efectuat cu o hârtie de filtru lată de 0,5 cm, îndoită la 0,5 cm de un capăt şi plasată în sacul conjunctival arată o reducere a umezirii hârtiei de filtru chiar la o stimulare a secreţiei lacrimale cu vapori de amoniac 10% emanaţi la 20 cm de nas. În mod normal, hârtia de filtru se umezeşte în timp de 5 minute pe o lungime de 15 mm. O umezire sub 5 mm indică o diminuare importantă a secreţiei lacrimale. Examenul oftalmologic confirmă leziunile corneene şi evidenţiază keratita filamentoasă. Conjunctivita determinată de stafilococul auriu poate surveni ca o complicaţie.

Manifestările induse de *scăderea secreţiei salivare* se exprimă prin senzaţia de gură uscată, prin dificultatea de a înghiţi alimente solide şi necesitatea de a bea lichide în timpul mesei. Obiectiv se constată o mărire uni- sau bilaterală a glandelor parotide care la palpare sunt ferme, neregulate şi posibil dureroase. Tumefacţia glandelor parotide este întâlnită la 60% din pacienţii cu sindrom Sjögren primar şi este rară în formele de sindrom Sjögren secundar. Fisurile orale, mai ales la colţurile gurii, sunt frecvente. Uneori se constată şi atrofii ale papilelor linguale.

Alte *manifestări clinice*. Uscăciunea mucoasei nazale poate duce la epistaxis şi se poate extinde şi la tractul respirator superior favorizând apariţia bronşitelor şi a pneumoniilor. Tegumentele sunt uscate, uneori cu ulceraţii

şi elemente purpurice. Alte manifestări clinice pot fi urmarea reducerii secreţiei gastrice acide şi a secreţiei pancreatice.

Afectările extraglandulare sunt mai frecvente la pacienţii cu sindrom Sjögren primar. La 40% din aceştia se înregistrează *afectarea renală* constând din nefrite interstiţiale cu acidoză tubulară, aminoacidurie, glicozurie, diabet zaharat nefrogen. Într-un procent mic de cazuri pot să apară şi glomerulonefrite prin depunere de complexe imune în contextul unor fenomene vasculitice. 25% din pacienţii cu sindrom Sjögren dezvoltă *vasculită*, exprimată şi prin purpura cutanată palpabilă pe membrele inferioare şi *neuropatii periferice* şi centrale ca urmare a vasculitei vasa nervorum. Aproape 1/2 din bolnavii cu sindrom Sjögren au *poliartrită sau artralgii*, frecvent îndeplinind criterii de PR.

Fenomenul Raynaud este prezent la 20% din bolnavi.

Afectarea pulmonară se exprimă clinic prin dispnee şi tuse ca urmare a unei pneumonii interstiţiale. Pot să apară de asemenea bronşiectazii, obstrucţie ireversibilă de căi aeriene, infecţii secundare.

La aprox. 10% din pacienţii cu sindrom Sjögren apar *limfoproliferări*. „Pseudolimfomul" se manifestă clinic prin adenopatie, tumefacţia glandei parotide, splenomegalie, hiperglobulinemie şi eventual determinări extraglandulare. Există de asemenea un risc crescut de limfoproliferări maligne.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Sindromul Sjögren se însoţeşte de numeroase anomalii biologice ca anemie normocromă, leucopenie, creşteri ale VSH. Hiperreactivitatea limfocitului B se exprimă prin hipergamaglobulinemie policlonală. Autoanticorpii prezenţi pot fi îndreptaţi atât împotriva unor componente nucleare cât şi împotriva ducturilor epiteliale ale glandelor salivare, tireoglobulinei, celulelor parietale gastrice, mitocondriilor. Factorul reumatoid este prezent la 75-90% dintre bolnavi. Dintre anticorpii antinucleari au specificitate pentru sindromul Sjögren cei anti SS-A (Ro) şi anti SS-B (La) fiind prezenţi la peste 50% dintre pacienţi. Anticorpii anti Ro sunt frecvent întâlniţi în formele secundare asociate cu lupusul eritematos sistemic. Crioglobulinemia este prezentă, ca şi nivelul crescut al complexelor imune. În salivă se pot detecta uneori valori mari ale IgM şi IgG, sintetizate local la nivelul infiltratelor limfocitare salivare. Limfocitele T din sângele periferic sunt scăzute la o treime din pacienţi.

DIAGNOSTIC

Pentru diagnosticul sindromului Sjögren este utilă triada keratoconjunctivită sicca, xerostomia şi infiltrarea cu celule mononucleare ale glandelor salivare. Aceasta se evidenţiază prin *biopsia de glande salvare minore de la nivelul buzei inferioare*. Afectarea glandelor salivare minore ale buzei inferioare permite chiar un diagnostic histologic cantitativ. Prezenţa a mai mult

de o aglomerare (focus) de peste 50 limfocite pe o suprafaţă de 4 mm pătraţi are o valoare diagnostică aproape absolută. Sialografia deşi este utilă evidenţiind modificările anatomice de la nivelul ducturilor salivare este dureroasă şi predispune la infecţii. *Scintigrafia cu techneţiu radioactiv* arată captare, concentrare şi excreţie deficitare. *Măsurarea debitului salivar* poate să scoată în evidenţă scăderea secreţiei. Asocierea cu altă boală reumatică permite diagnosticul de sindrom Sjögren secundar.

Diagnostic diferenţial. Clinic un sindrom „like-sicca" poate să apară într-o serie de alte suferinţe ca: hiperlipoproteinemia tip IV şi V, hemocromatoza, sarcoidoza şi amiloidoza.

Sindromul limfocitozei infiltrative difuze (SLID) poate mima sindromul Sjögren şi este întâlnit la pacienţii cu infecţie HIV. Tabloul clinic include febră, adenopatii, pierdere ponderală şi hipertrofia bilaterală a glandelor parotide. Spre deosebire de pacienţii cu sindrom Sjögren xeroftalmia şi keratoconjunctivita sicca se întâlnesc mult mai rar, în schimb xerostomia, infecţiile recurente de căi aeriene superioare, pneumonia limfocitară interstiţială, infiltrarea limfocitară a mucoasei gastrice, hepatita limfocitară, nefrita interstiţială limfocitară, meningita aseptică şi neuropatiile senzitivomotorii pot fi întâlnite frecvent la pacienţii cu infecţie HIV. O altă diferenţă constă în faptul că infiltratul limfocitar la pacienţii cu SLID se produce cu celule TCD8+ şi nu cu TCD4+ cum se întâlneşte în sindrom Sjögren.

TRATAMENT

Acesta se adresează atât sindromului sicca cât şi coafectărilor viscerale. Pentru uscăciunea ochilor se recomandă instilaţii cu lacrimi artificiale conţinând metilceluloză. Pentru gură se recomandă o igienă riguroasă, alimentaţie predominant păstoasă, aport hidric crescut. Candidozele orale se tratează cu nistatin în cure prelungite. Administrarea de bromhexin per os în doză de 48 mg/zi poate modifica consistenţa salivei diminuând senzaţia de uscăciune. Recent s-a introdus alături de substituenţi de salivă, folosirea orală de tablete de pilocarpină (Salagen). Corticoterapia reduce tumefacţia glandei parotide, iar agenţii imunosupresori scad infiltratele limfocitare extraglandulare şi îmbunătăţesc funcţia glandelor exocrine. Utilizarea lor este limitată la pacienţii cu manifestări severe renale şi pulmonare deoarece poate transforma un pseudolimfom în limfom.

Prognostic. În general este bun dacă se acordă atenţia cuvenită igienei bucale şi umectării mucoaselor. Pacienţii cu sindrom Sjögren secundar au manifestări clinice mai puţin severe decât cei cu forma primară de boală.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BUCHANAN W.W., KEAN W.F. – Sjögren syndrome – în „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed. Katz (Ed), Lippincott, 1990, p. 520.

POPESCU E., IONESCU R. – Sindrom Sjögren în „Compendiu de Reumatologie", ed. III-a, Ed. Tehnică, 1999, p. 249.
MOUTSOPOULOS H.M., BOMBARDIERI S. – Le syndrome de Gougerot-Sjögren, Symposium XIII eme Congres de Rheumatologie en Europe nr. 2, vol.24, 1995, p. 44
VLACHOYIANNOPOULOS, MOUTSOPOULOS H.M. – Traitement du syndrome de Gougerot Sjögren in Rheumatologie en Europe, nr. 2, vol. 24, 1995, p. 63.

CAPITOLUL XXXII

VASCULITE

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**, Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**

Probleme generale ... 743
Definiţie ... 743
Patogenie ... 744
Clasificare ... 746
Poliarterita nodoasă ... 747
Morfopatologie ... 747
Tablou clinic ... 748
Explorări paraclinice ... 748
Diagnostic ... 749
Tratament ... 749
Angiita alergică granulomatoasă (boala Churg-Strauss) ... 750
Vasculitele prin hipersensibilizare ... 751
Tipuri de vasculite prin hipersensibilizare ... 751
Granulomatoza Wegener ... 752
Arterita temporală ... 754
Polimialgia reumatică ... 755
Arterita Takayasu ... 756
Boala Kawasaky ... 756
Eritemul nodos ... 757
Boala Behçet ... 757
Bibliografie selectivă ... 758

PROBLEME GENERALE

Definiţie. Vasculitele sunt boli inflamatoare ale peretelui vaselor sanguine. Inflamaţia poate afecta orice vas (arteră, venă, capilar), de orice calibru şi cu orice topografie. Tromboflebita nu este inclusă în rândul vasculitelor pentru că se consideră că tulburarea iniţială este cea de coagulare, iar inflamaţia peretelui venos este secundară. Prin termenul de vasculită se înţelege astfel inflamaţia peretelui arterial. Consecinţele procesului inflamator vascular se exprimă atât prin semne şi simptome generale de inflamaţie cât şi prin manifestări clinice consecutive îngustării sau ocluziei lumenului vascular, cu ischemia ţesuturilor tributare. Procesul inflamator vascular apare atât în cadrul unor boli inflamatoare ca lupusul eritematos sistemic, polimiozita, poliartrita reumatoidă (forme secundare), cât şi de sine stătătoare (forme primitive). În acest din urmă caz peretele vascular poate fi sediul unei inflamaţii cu infiltrat celular şi necroză fibrinoidă (vasculita necrotizantă), sau cu formarea de granuloame (vasculita granulomatoasă). Leziunile

vasculitice sunt cel mai frecvent segmentare, dar pot fi şi generalizate sau localizate.

PATOGENIE

Mecanismul de producere al vasculitelor are multiple neclarităţi şi este într-o îmbogăţire şi reînnoire permanentă. Se consideră, în prezent, că există mai multe mecanisme de producere a bolii care determină apariţia vasculitei necrotizante sau a celei granulomatoase.

În *vasculitele necrotizante* se remarcă o mare bogăţie de leucocite polimorfonucleare cu necroză a peretelui vascular, rezultat al marii încărcături enzimatice leucoitare. Vasculitele necrotizante se produc mai ales când inflamaţia peretelui vascular afectează artere de calibru mediu şi mic care au o structură dominant musculară. Declanşarea acestui tip de inflamaţie poate fi urmarea acţiunii unuia sau mai multor factori etiopatogenici.

O acţiune directă a factorilor etiologici este exemplificată de **infecţia celulei endoteliale**. Mai multe microorganisme pot determina vasculită prin acest mecanism. Printre ele se numără stafilococul, streptococul, salmonela, yersinia, rickettsia, fungi, virusuri (ca cel al hepatitei, rubeolei, HIV etc.). Celulele endoteliale infectate fixează leucocitele prin amplificarea aderenţei leucocitare, prin creşterea expresiei MHC de clasa II, prin sinteza şi eliberarea de citokine etc. Ele participă intens la reacţia imună locală.

Deşi incomplet lămurit, mecanismul de producere imunologic are cele mai multe argumente. Mecanismul de producere prin intermediul **complexelor imune** şi-a găsit un suport explicativ în patogenia bolii serului şi a fenomenului Arthus, situaţii în care injectarea de proteine heterologe produce un răspuns imun cu efecte de tip vasculitic. Argumente suplimentare sunt oferite de bolile umane care recunosc ca mecanism de producere participarea complexelor imune, cum sunt lupusul eritematos sistemic, poliartrita reumatoidă, crioglobulinemia mixtă etc. Cu toate acestea, în puţine cazuri s-a putut identifica antigenul participant la complexe imune în sânge sau în ţesuturi. Este cazul ADN identificat în ţesuturi în cazul lupusului, a antigenului HBs în cazul unor vasculite. Mai mult succes s-a înregistrat în detectarea tisulară a Ig sau a unor fracţii de complement, martori incontestabili ai contribuţiei imune. Nu trebuie uitat că gamaglobulinele agregate au aceleaşi proprietăţi imunobiologice ca şi un complex imun format dintr-un antigen şi o moleculă de anticorp. Depunerea complexelor imune în ţesuturi este urmarea principală a persistenţei lor circulatorii, fenomen datorat în mare parte incapacităţii normale de epurare a acestora de către sistemul monocit/macrofag. Calitatea şi tipul antigenului ca şi factorii biologici proinflamatori de provenienţă locală sau generală sunt responsabili, alături de caracterele fizicochimice ale complexelor imune şi de condiţiile hemodinamice speciale, de localizarea acestora într-un vas de un anumit calibru.

Anticorpii anticelulă endotelială au fost identificaţi în mai multe situaţii clinice ca în reacţia de expulsie a grefei, în purpura trombotică trombo-

citopenică, în sindromul hemolitic uremic, în diverse vasculite ca sindromul Kawasaki, granulomatoza Wegener. Faptul că nu în toate vasculitele se detectează anticorpi anticelulă endotelială sugerează că ei pot fi atât o consecinţă cât şi o cauză a leziunilor vasculare imune.

Modalităţile prin care anticorpii anticelulă endotelială sunt nocivi sunt variate. Agresiunea anticorpilor poate fi directă, cu contribuţia complementului, sau pot media reacţia de citotoxicitate (citotoxicitate mediată de anticorpi – ADCC). Un rol special se acordă în ultima vreme anticorpilor denumiţi ANCA (*Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies*). În prezent, ei sunt implicaţi în patogenia mai multor tipuri de vasculite necrotizante şi se identifică în serul acestor bolnavi în proporţii variate. Ţinta acestor anticorpi este o serinprotează (proteinaza 3 = PR3) care se găseşte în granulele primare ale neutrofilelor, monocitelor, macrofagelor imature. Ei dau la imunofluorescenţă o imagine granulară cu granule mari, grosolane şi sunt denumiţi din cauza localizării în citoplasmă c-ANCA. Localizarea perinucleară a zonelor de imunoflurescenţă este caracteristică anticorpilor p-ANCA ce au ca substrat o mieloperoxidază (MAO). Sub influenţa unor citokine proinflamatorii (TNF-α IL-1, IFN-α, IFN-γ) celulele endoteliale exprimă pe suprafaţa lor PR3 şi MAO, elemente ce devin ţinta anticorpilor serici. Cum în procesul inflamator se formează cantităţi mari de citokine se poate presupune ca celula endotelială poate deveni cu uşurinţă o ţintă imună.

În ceea ce priveşte *vasculitele granulomatoase* lucrurile sunt şi mai puţin precise. Este de asemenea implicată mobilitatea comportamentală a celulei endoteliale care în condiţii date se poate manifesta ca o celulă prezentatoare de antigen şi care poate coordona dezvoltarea unei reacţii imune de tip celular, cu dezvoltarea de granuloame în peretele vascular. Exprimarea determinanţilor HLA pe suprafaţa celulei endoteliale sub influenţa IFN-γ permite participarea ei la răspunsul imun prin interacţiunile pe care le dezvoltă cu limfocitele T helper (T CD4+). În plus celula endotelială poate secreta multiple tipuri de citokine, unele cu efecte autocrine şi paracrine. În acest context se creează condiţiile atracţiei şi aglomerării de celule mononucleare la locul inflamaţiei.

Inflamaţia peretelui vascular, indiferent prin ce modalitate patogenică se produce, poate merge de la o simplă creştere a permeabilităţii până la necroza peretelui. În acest ultim caz, acumularea trombocitară ca şi modificarea comportamentului celulei endoteliale care dezvoltă proprietăţi procoagulante pot declanşa formarea unei tromboze vasculare locale. În condiţii de inflamaţie, celula endotelială exprimă factorul tisular care fixează factorul seric VIIa şi activează calea extrinsecă a coagulării. De asemenea, este redusă expresia trombomodulinei, iar fibrinoliza este deprimată.

Mediatori chimici variaţi, de diverse origini, pot induce suplimentar proliferare celulară. În plus lezarea celulei endoteliale afectează sinteza şi secreţia substanţelor vasodilatatoare cum sunt NO (oxidul nitric), asimilat factorului endotelial de relaxare (*Endothelial Derved Relaxing Factor* = EDRF)

şi a prostaciclinei. Mecanismele vasoconstrictoare rămân astfel neechilibrate şi se produce vasoconstricţie.

Toate aceste procese, inflamaţie, tromboză, proliferarea celulelor vasculare şi vasoconstricţie duc la îngustarea sau obstruarea lumenului vascular cu consecinţe hemodinamice importante asupra ţesuturilor irigate, consecinţe care merg de la ischemie la necroză. Necroza peretelui vascular poate duce uneori la ruptura vasului şi hemoragii. Alteori evoluţia inflamaţiei vasculare şi a trombului au ca urmare procese de fibroză cu dezvoltarea de anevrisme, stenozări sau refacere integrală anatomică şi funcţională.

Elementele de mare greutate diagnostică în cazul vasculitelor sunt constituite de examenul clinic (de ex. necrozele tegumentare sunt vizibile), angiografie şi examenul bioptic.

Terapia generală se adresează în egală măsură procesului inflamator, mecanismelor sale de producere şi modificărilor de coagulare pe care le produce. Astfel, elementele cheie ale tratamentului sunt constituite din preparate cortizonice, imunosupresive, anticoagulante şi mai recent anticori monoclonali care se adresează diverşilor mediatori chimici proinflamatori sau receptorilor celulari ai acestora.

CLASIFICARE

Vasculitele au fost clasificate după mai multe *criterii: etiologice, patogenice sau morfologice*. Cea mai simplă clasificare este cea care se face în raport cu tipul şi dimensiunea vaselor afectate: artere mari (elastice), medii (musculare), mici (arteriale capilare, venule, vene) (tabelul I). Greutatea unei sistematizări rezidă în faptul că suferinţele sunt foarte heterogene şi au foarte multe suprapuneri clinice, ceea ce pretează deseori la confuzii.

O clasificare ideală bazată pe recunoaşterea agentului etiologic este nerealizabilă, deoarece în cea mai mare parte a cazurilor antigenul este necunoscut. O clasificare „de lucru" larg răspândită, este cea propusă de Fauci (tabelul II).

TABELUL I

Clasificarea vasculitelor după mărimea vasului afectat

Tipul vasului afectat	*Sindromul clinic*
Artere mari (aorta şi ramurile primare)	Arterita Takayasu
Artere cu calibru mare şi mediu (ramuri aortice primare şi secundare)	Arterita temporală Polimialgia reumatică
Artere cu calibru mediu şi mic	Poliarterita nodoasă Trombangeita obliterantă Sindromul Churg-Strauss Granulomatoza Wegener Boala Kawasaki Vasculite secundare (boli reumatice, maligne etc.)
Vase mici (arteriole, capilare, venule)	Purpura Henoch-Schonlein Vasculite de hipersensibilizare Vasculite hipocomplementemice Crioglobulinemia mixtă

TABELUL II

Clasificarea vasculitelor după Fauci

- *Vasculitele necrozante sistemice*
  - Poliarterita nodoasă
  - Angiita alergică şi granulomatoasă
  - Sindromul de poliangeită complexă
- *Vasculite prin hipersensibilizare*
  - ◆ Factori exogeni dovediţi sau suspecţi
    - Purpura Henoch-Schönlein
    - Boala serului şi suferinţe înrudite
    - Vasculite induse de medicamente
    - Vasculite asociate bolilor infecţioase
  - ◆ Factori endogeni probabil implicaţi:
    - Vasculite asociate neoplasmelor
    - Vasculite asociate colagenozelor
    - Vasculite asociate deficienţelor fracţiilor de complement
  - Granulomatoza Wegener
    - Arterita cu celule gigante
    - Arterita temporală
    - Arterita Takayasu
  - Alte sindroame vasculitice
    - Boala Kawasaki
    - Vasculita izolată a sistemului nervos central
    - Trombangeita obliterantă

POLIARTERITA NODOASĂ

Definiţie. Poli- sau periarteritra nodoasă este cunoscută şi sub numele de boala Küssmaul Maier. Este o vasculită care afectează arterele medii şi mici, în special în zonele de bifurcaţie sau ramificare. Leziunile sunt segmentare, lăsând arii de ţesut sănătos între ele. Boala este mai frecventă la bărbaţi (raportul B/F = 3/1) şi în decada a 4-a – a 5-a de viaţă, 30-40% din pacienţi sunt purtători de antigen HB_s.

MORFOPATOLOGIE

Leziunea vasculară constă în *inflamaţia necrozantă a arterelor musculare medii şi mici.*

În evoluţia histologică a leziunilor se remarcă iniţial o infiltrare cu leucocite polimorfonucleare ce cuprinde întreaga grosime a peretelui vascular. În plus se produce necroză fibrinoidă şi fragmentarea sau dispariţia laminei elastice interne. Celulele endoteliale apar deteriorate, ceea ce duce la dezvoltarea unei tromboze locale. În evoluţie, aspectul histologic se modifică prin apariţia celulelor mononucleare, prin proliferarea fibroblastică şi prin organizarea trombului. Cicatrizarea leziunii este marcată de îngroşarea fibrotică a peretelui arterial. Fragmentarea membranei elastice interne este un element caracteristic. Este specific faptul că pe un segment arterial se pot întâlni le-

ziuni vasculare de diverse vârste evolutive. Zonele afectate pot deveni sediul unor stenozări, anevrisme sau rupturi vasculare. Procesul inflamator interesează arterele diverselor organe. Arterele cu cea mai frecventă afectare sunt cele care irigă rinichiul, cordul, ficatul, tubul digestiv, sistemul nervos, tegumentele. Se remarcă lipsa interesării arterei pulmonare şi a splinei.

TABLOU CLINIC

Tabloul clinic exprimă semne caracteristice inflamaţiei şi semne de suferinţă ischemică a organelor cu circulaţie sanguină compromisă. *Semnele generale*, aproape totdeauna prezente, sunt nespecifice şi constau din cefalee, dureri abdominale, mialgii, febră, pierdere ponderală, alterarea stării generale. *Afectările organice* cele mai frecvente sunt cele renale, musculoarticulare, nervoase, gastrointestinale, cutanate.

– *Manifestările renale* se întâlnesc la aproximativ 60% dintre pacienţi. Ele sunt urmarea afectării arterelor interlobare, arcuate şi uneori a celor interlobulare şi aferente. Leziunile glomerulare sunt de tip glomerulonefritic proliferativ cu dispoziţie segmentară mai rar difuză. Apare în plus o hiperplazie a aparatului juxtaglomerular. Aceste leziuni explică prezenţa hematuriei, a proteinuriei, a hipertensiunii arteriale severe, cu caractere maligne şi în final dezvoltarea, cu grade variate de rapiditate, a insuficienţei renale. Leziunile vasculitice renale pot produce, de asemenea, infarct renal unic sau multiplu.

– *Manifestările musculoarticulare* se exprimă ca artralgii, artrite şi/sau mialgii, cu sau fără atrofii musculare.

– *Manifestările neurologice* – element esenţial de boală, ca şi cele renale, apar ca mono- sau polinevrite senzitivo-motorii sau, mai rar, prin crize comiţiale, accidente vasculare cerebrale, tulburări de comportament.

– *Manifestările digestive* rezultă din ischemia sau infarctul de organ (tub digestiv, ficat, pancreas) şi apar cu dureri, greaţă, vărsături, hemoragie, mai rar perforaţie.

– *Manifestările tegumentare* se exprimă ca: rash, purpură, livedo reticularis, noduli, infarcte şi ulceraţii, elemente ce apar mai ales la membrele inferioare.

– *Manifestările cardiace* sunt urmarea afectării vaselor epicardice şi intramiocardice şi se exprimă prin infarct de miocard, pericardită, insuficienţă cardiacă şi eventual hipertrofie ventriculară stângă de origine hipertensivă.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Criteriile biologice sunt nespecifice şi nu permit confirmarea diagnosticului de poliarterită nodoasă. Deoarecare utilitate, mai ales când se găsesc împreună, sunt: accelerarea VSH, anemie, hiperleucocitoză cu hipereozinofilie, hipergamaglobulinemie, scăderea complementului seric (C3) şi prezenţa complexelor imune circulante.

Prezenţa ANCA (mai ales de tip p-ANCA) este înscrisă la un număr variabil de cazuri. O subvariantă a poliarteritei nodoase denumită poliangi-

ită microscopică (leziunile histologice apar şi la nivel capilar) este însoţită frecvent de titruri p-ANCA ridicate.

Prezenţa antigenului HB_S în ser (întâlnită la aprox. 35% din bolnavi) este un element important de diagnostic; este identificat şi în structura complexelor imune circulante şi în ţesuturi, ceea ce a dus la interpretarea lui ca factor etiologic.

Examenul histologic are valoare maximă pentru diagnostic, mai ales când este efectuat ţintit dintr-un organ suferind (tegument, muşchi, rinichi). Biopsia oarbă are şanse mici de a cădea pe un segment arterial bolnav.

– *Arteriografia* practicată atunci când biopsia de organ nu a fost relevantă poate arăta îngustări, stenozări sau anevrisme arteriale. Anevrismele sunt întâlnite la aproximativ 60% din pacienţi. Cel mai des sunt mici (1-5 mm), sacciforme, localizate intraparenchimatos.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv al bolii se bazează pe manifestările clinice prezentate şi demonstrarea histologică a leziunilor caracteristice de panarterită, pe biopsia ţintită din organele suferinde (tegument, rinichi) sau pe demonstrarea anomaliilor vasculare în urma efectuării arteriografiei.

Diagnosticul diferenţial al poliarteritei nodoase este o problemă foarte dificilă, deoarece multiple afecţiuni pot fi luate în discuţie, atâta timp cât simptomatologia bolii este de ordin general. Prezenţa unei simptomatologii de organ limitează variantele diagnostice, iar apariţia leziunilor tegumentare tranşează diagnosticul de vasculită pentru a cărei clasificare este aproape totdeauna nevoie de examen histologic.

TRATAMENT

Tratamentul se face cu preparate cortizonice, ciclofosfamidă.

Corticoterapia se foloseşte ca tratament de atac (1-2 mg/kg/zi de prednison) timp de 6 săptămâni până la 3 luni, apoi dozele se scad sub control clinic şi biologic (VSH este util pentru supravegherea terapeutică). O alternativă a corticoterapiei orale este puls-terapia cu metilprednisolon în doze de 1 g/zi i.v., 3 zile succesiv, după care se continuă cu preparate per os.

Ciclofosfamida se administrează per os în doze de 1-3 mg/kg/zi timp de 6 luni – 1 an sub control hematologic.

Eşecul corticoterapiei şi al ciclofosfamidei reprezintă o indicaţie pentru *plasmafereză*, procedură care se poate asocia modalităţilor medicamentoase amintite.

Durata de supravieţuire a bolnavilor trataţi este de peste 5 ani în aproximativ 50% din cazuri. Există şi forme maligne cu evoluţie nefavorabilă. Decesul survine adesea ca urmare a unei insuficienţe renale, a complicaţiilor gastrointestinale, cardiace sau nervoase.

ANGIITA ALERGICĂ GRANULOMATOASĂ (BOALA CHURG-STRAUSS)

Definiţie. Angiita granulomatoasă este o boală caracterizată prin formarea de granuloame vasculare cu afectarea predominantă a plămânului, dar şi a altor organe. Boala are incidenţa maximă în jurul vârstei de 40 ani, iar raportul între sexe M/F = 1,3/1.

Morfopatologie. Ca şi în poliartrita nodoasă sunt afectate arterele musculare medii şi mici, dar pot fi interesate şi capilarele, venulele şi venele. Elementele histologice caracteristice sunt reacţia granulomatoasă şi infiltratul eozinofilic care se dezvoltă în peretele vascular şi în ţesuturile perivasculare.

Cele mai afectate organe sunt plămânul şi splina. Suferinţa pulmonară este caracterizată prin infiltrate eozinofilice şi prin crize severe de astm. Leziunile tegumentare se întâlnesc la 70-75% dintre pacienţi şi constau din peteşii, purpură, noduli, urticarie. Celelalte afectări sunt similare ca incidenţă cu cele care apar în poliartrita nodoasă cu menţiunea că atingerea renală este mult mai rară şi mult mai puţin severă.

Tabloul clinic este dominat de *crizele severe de astm, de leziunile tegumentare* ca noduli subcutanaţi, erupţii purpurice, de *suferinţa nervilor* periferici cu aspect de mono- sau polineuropatie şi uneori de afectarea sinusurilor maxilare. Pot însă să apară şi semne de suferinţă ale altor organe cu circulaţia compromisă (cord, tub digestiv). Sunt prezente de asemenea *semnele generale* ale unei inflamaţii cronice ca: febră, pierdere ponderală, anorexie, alterarea stării generale.

Explorări paraclinice. Caracteristica angiitei granulomatoase este prezenţa unei *hipereozinofilii* (peste 1000 elemente/mm^3), la peste 80% din pacienţi şi uneori *valori serice crescute ale IgE*. Celelate anomalii de laborator sunt similare celor din poliarterita nodoasă.

Diagnostic. Formularea diagnosticului se bazează pe simptomatologia clinică dominată de crizele de astm, de manifestările sistemice şi de hipereozinofilie. Certitudinea diagnostică o dă biopsia cu demonstrarea vasculitei granulomatoase (infiltrat tisular cu eozinofilie, granuloame intra- şi extravasculare). În 1990 Colegiul american de reumatologie a stabilit *criteriile de diagnostic* care sunt:

1. astm bronşic prezent sau în antecedente
2. eozinofilie sanguină mai mare de 10%
3. mono- sau polineuropatie
4. infiltrate pulmonare tranzitorii pe radiografie.
5. anomalii ale sinusului maxilar
6. biopsia unei artere, arteriole sau venule arată acumularea de eozinofilie extravasculare.

Diagnosticul pozitiv se poate stabili pe cel puţin 4 din 6 criterii menţionate.

Diagnosticul diferențial se face cu granulomatoza Wegener, ambele fiind arterite granulomatoase. Spre deosebire de granulomatoza Wegener în angiita Churg-Strauss afectarea renală şi a căilor aeriene superioare este rară, iar eozinofilia sanguină este criteriu important de diagnostic.

Tratamentul constă în administrarea preparatelor cortizonice, iar în cazurile severe asocierea şi a ciclofosfamidei. Posologia şi schemele de tratament sunt identice cu cele folosite în poliarterita nodoasă.

VASCULITELE PRIN HIPERSENSIBILIZARE

Definiţie. Vasculitele prin hipersensibilizare desemnează un grup heterogen de boli în care sunt afectate vasele mici, arteriole, capilare şi venule postcapilare. Procesul inflamator vascular apare în urma unei reacţii de hipersensibilizare la un antigen de origine exogenă (microb, virus, medicament, substanţă proteică) sau endogenă (ADN, Ig, antigen tumoral).

Patogenie şi morfopatologie. Mecanismul de producere este considerat a fi *urmarea depunerii de complexe imune în peretele vascular*. Cele mai importante dovezi ale leziunilor induse de complexe imune sunt constituite de demonstrarea în peretele unor vase cutanate a unor depozite formate din imunoglobuline şi complement. Ele se întâlnesc în fazele acute de boală şi se evidenţiază mai frecvent în primele 24 ore. Din punct de vedere histopatologic aspectul depinde de severitatea reacţiei şi vârsta leziunii. Depozitele imune în care este inclus complementul determină atracţia polimorfonuclearelor şi procesul de vasculită.

În *faza acută* se întâlneşte un infiltrat cu celule polimorfonucleare care este distribuit în grosimea peretelui vascular şi în jurul acestuia. Cu aceeaşi topografie se întâlnesc resturi nucleare ale leucocitelor polomorfonucleare sau „praf nuclear". Acest aspect particular de urme nucleare poartă numele de *leucocitoclazie*. Ruperea integrităţii endoteliale permite extravazarea hematiilor, ceea ce dă caracterul palpabil al purpurelor. În *fazele cronice* ale suferinţei în infiltrat se întâlnesc în majoritate celule mononucleare.

Tabloul clinic este dominat de *leziunile tegumentare* constituit din elemente purpurice palpabile, mai rar macule, papule, bule, noduli sau ulceraţii. Apariţia în valuri succesive a acestor leziuni lasă uneori arii tegumentare hiperpigmentare. Afectarea altor organe este mai rară. *Semnele generale* sunt reprezentate de febră, anorexie, mialgii, artralgii, cefalee.

Explorările paraclinice constau din leucocitoză şi creşterea VSH. Pentru diagnostic, de mare valoare este examenul histologic.

TIPURI DE VASCULITE PRIN HIPERSENSIBILIZARE

Purpura Henoch-Schönlein sau **purpura reumatoidă** este cea mai frecventă vasculită prin hipersensibilizare. Apare în relaţie cu infecţii ale căilor aeriene superioare, ingestia unor medicamente, alimente sau vaccinări. Imunoglobulina A joacă un rol important în patogenia acestei boli, combi-

nându-se cu antigenul în tractul aerian superior şi formând complexe imune circulante ce se depun apoi în peretele vascular activând calea alternă a complementului şi iniţiind astfel inflamaţia.

Boala apare mai frecvent la copii şi adulţii tineri şi se *caracterizează prin purpură palpabilă* distribuită pe membrele inferioare şi fese, *oligoartrită* predominant a articulaţiilor mari (glezne, genunchi), *manifestări digestive* (dureri abdominale, melenă) şi *atingere renală glomerulară* exprimată prin hematurie şi prezenţa de cilindri hematici. Toate organele afectate au leziuni de vasculită necrozantă a vaselor mici realizând aspectul de vasculită leucocitoclazică. La nivelul rinichiului şi pielii s-au pus în evidenţă depozite de imunoglobulină A.

Purpura Henoch-Schönlein este considerată a avea *conexiuni patogenice cu boala Berger* (nefropatia cu IgA). În ambele suferinţe se găsesc la peste 90% din bolnavi depozite de IgA, properdina, piese secretorii de IgA, C3 în capilarele dermice din zone tegumentare sănătoase. Boala evoluează spontan spre vindecare, iar majoritatea bolnavilor nu necesită tratament. Se pot utiliza pentru manifestările reumatismale antiinflamatoare nesteroidiene, iar pentru atingerile digestive şi renale corticoterapie în doza de 1 mg/kg/zi. În cazul insuccesului corticoterapiei se poate recurge la ciclofosfamidă sau chiar la plasmafereză. În situaţia în care se recunoaşte cauza, se aplică o terapie etiologică: tratarea unei infecţii, întreruperea unui medicament.

Boala serului apare în cazul administrării repetate de proteine heterologe, proteine preparate de sânge dar şi postmedicamentos. Se consideră că medicamentele acţionează ca haptenă ce se fixează pe proteinele plasmatice, făcându-le pe acestea antigenice pentru organism.

Printre medicamentele care pot determina boala serului se înscriu: penicilina, streptomicina, sulfonamidele, PAS, fenilbutazona.

Simptomatologia clinică tipică dominată de febră, urticarie, adenopatie, proteinurie nu este urmarea vasculitei. Când apar fenomenele vasculitice, acestea afectează mai ales segmentul venular al vaselor mici.

Vasculite asociate altor boli. În majoritatea bolilor ţesutului conjunctiv de lupus eritematos sistemic şi poliartrita reumatoidă se descriu fenomene inflamatoare ale venulelor. Localizarea este preferenţial tegumentară, iar biologic prezenţa crioglobulinelor este aproape constantă.

Dintre bolile maligne, limfoamele non-hodgkiniene se însoţesc uneori de fenomene vasculitice.

GRANULOMATOZA WEGENER

Definiţie. Granulomatoza Wegener este o *vasculită granulomatoasă* produsă printr-un mecanism imunologic complex, localizată la nivelul arterelor şi venelor de calibru mic şi mijlociu, caracterizată prin afectarea tractului respirator superior şi inferior şi a rinichiului.

Patogenie şi morfopatologie. Se descriu două tipuri de leziuni constând din infiltrat inflamator cu celule polimorfonucleare şi granuloame, ambele

dezvoltate în grosimea peretelui vascular. Mecanismul de producere al leziunilor implică cele două moduri de hipersensibilitate: humorală (complexe imune) şi celulară. *Leziunile de tip inflamator* produse prin complexe imune sunt identice cu cele întâlnite în poliarterita nodoasă, cu distrucţii de musculară şi lamin elastică, dar fără dezvoltarea de microanevrisme. *Leziunile de tip granulomatos* se dezvoltă atât în grosimea peretelui vascular cât şi extravascular. Ele sunt formate din celule mononucleare, polinucleare înconjurate de fibroblaşti, histiocite, celule gigant. Central se constituie o plajă de necroză dând uneori aspectul de abces sau infarct supurat.

Tractul respirator superior şi inferior este afectat la 95% din pacienţi. În sinusuri şi nazofarinx inflamaţia este de tip granulomatos, cu producerea de ulceraţii mucoase. Otită medie poate apărea prin granulom al trompei lui Eustachio. Localizarea pulmonară parenchimatoasă este de tip nodular infiltrativ sau cu noduli mici distribuiţi bilateral. Macronodulii se pot escava central.

Tabloul clinic este dominat de semne şi simptome de *afectare a tractului respirator superior* ca rinoree cu secreţii mucoase şi purulente sau sanguinolente, preforări ale septului nazal cu deformări ale nasului, semne de otită medie seroasă. *Afectarea pulmonară* se exprimă prin tuse, hemoptizii, dispnee, dureri toracice.

Afectarea renală, prezentă la 85% din bolnavi, are ca suport anatomopatologic elemente de glomerulonefrită focală necrotizantă exprimată prin proteinurie şi hematurie sau modificări proliferative semilunare (crescents), traduse clinic prin dezvoltarea unei glomerulonefrite rapid progresive cu insuficienţă renală.

În tabloul clinic general în ordine descrescătoare a frecvenţei se înscriu afecţiunile oculare (60%) manifestate prin conjunctivită, sclerite sau sclerouveită granulomatoasă. Leziunile tegumentare (45%) realizate pot fi papule, vezicule, purpură palpabilă, noduli subcutanaţi sau ulceraţii.

Afectarea sistemului nervos (25%) este urmarea vasculitei cerebrale şi nevritelor produse prin interesarea vasa nervorum, cu expresie clinică variată.

Implicarea cordului este rară, iar când apare se manifestă ca pericardită şi coronarită.

Starea generală de obicei alterată, cu febră, slăbire, fatigabilitate.

Examenele de laborator. Aproape totdeauna se găsesc anemie moderată, leucocitoză, hipergamaglobulinemie, prezenţa de complexe imune circulante, creşteri ale VSH. De valoare diagnostică mare este examenul anatomopatologic al biopsiei din zonele afectate (de obicei mucoasă nazală). În granulomatoza Wegener cu vasculită granulomatoasă a tractului respirator şi glomerulonefrită, aproximativ 90% dintre bolnavi au anticorpii c-ANCA prezenţi. Specificitatea acestui test (c-ANCA) este foarte ridicată mai ales dacă există implicare renală. ANCA nu reprezintă însă un reper de conduită terapeutică.

Diagnosticul granulomatozei Wegener se pune pe demonstrarea vasculitei granulomatoase necrozante pe *fragmentele bioptice* obţinute din ţesuturile şi organele afectate. Biopsia renală confirmă prezenţa glomerulonefritei,

în timp ce biopsia din căile aeriene superioare evidenţiază inflamaţie granulomatoasă cu necroză.

Diagnosticul diferenţial se face cu alte suferinţe care prezintă granulom: sarcoidoză (granulom fără necroză centrală), tuberculoza, sindromul Churg-Strauss. Granulomatoza limfomatoidă, boală infiltrativă a peretelui vascular, are ca puncte comune cu granulomatoza Wegener, afectarea plămânului, pielii, sistemului nervos central şi a rinichiului. Boala evoluează spre limfom malign, şi diferă de granulomatoza Wegener prin caracterul infiltrativ al vaselor cu celule mononucleare atipice.

Tratamentul de elecţie al granulomatozei Wegener este *ciclofosfamida* administrată oral în doze de 2 mg/kg/zi sub control săptămânal al leucogramei. Durata tratamentului este de aproximativ 1 an de la remiterea fenomenelor clinice, după care posologia se scade treptat. *Administrarea simultană de prednison* (1 mg/kg/zi) permite scăderea dozelor medicaţiei imunosupresoare. Corticoterapia singură este ineficientă. În cazul recăderilor se indică aceeaşi atitudine terapeutică.

ARTERITA TEMPORALĂ

Boala se defineşte ca o panarterită segmentară în care sunt afectate aorta şi ramurile sale, cu o afinitate deosebită pentru colateralele arterei carotide externe şi în special pentru artera temporală superficială.

A fost descrisă în 1932 de Horton şi este cunoscută şi sub numele de arterita cu celule gigante sau boala Horton. Incidenţa maximă a bolii este în jurul vârstei de 60 ani.

Patogenie şi morfopatologie. Procesul patologic interesează arterele mari şi medii cu protejarea arteriolelor. Mecanismul patogenic implică în special hipersensibilitatea mediată celular. Examenul histologic evidenţiază un proces de panarterită subacută segmentară polifocală, având zone indemne între segmente arteriale sănătoase. Sunt caracteristice infiltratul inflamator cu limfocite, plasmocite, celule macrofagice gigante, proliferarea intimală şi fragmentarea de membrană elastică internă. Modificările histologice menţionate induc o îngustare a lumenului arterial cu consecinţe ischemice.

Tablou clinic. Principalele manifestări clinice survin într-un context de alterare a stării generale cu astenie, anorexie, slăbire, febră. Acestea constau din:

– *semne de arterită a ramurilor carotidei externe:* cefalee difuză sau temporală, cu artera indurată, sinuoasă, hipopulsatilă, claudicaţie a muşchilor limbii şi a muşchilor maseteri, durerea şi hiperestezia scalpului;

– *semne de arterită în teritoriul arterei oftalmice* cu scăderea acuităţii vizuale. Când apare orbirea bruscă, aceasta este urmarea nevritei optice produsă prin afectarea vaselor ce irigă nervul optic. Diplopia tranzitorie este consecinţa ischemiei muşchilor extraoculari. Semnele de ischemie oculară sunt vizibile la examenul oftalmologic, tardiv, când s-a redus deja acuitatea vizuală;

– *manifestări reumatologice* realizând tabloul unei polimialgii reumatice sau poliartralgii migratoare, mono- sau oligoartrite ale articulaţiilor mari;

– *manifestări mai rare*: atingerea altui teritoriu arterial care se manifestă prin claudicaţie intermitentă a membrelor superioare sau inferioare, sindrom Raynaud, manifestări digestive paroxistice, coronarită, manifestări neurologice (accident vascular cerebral, tulburări psihice, neuropatii periferice).

Tabloul biologic este al unei *inflamaţii nespecifice*, cu VSH crescută, anemie hipercromă, anomalii ale probelor biologice hepatice. Frecvent se constată creşteri ale IgG. Confirmarea diagnosticului o dă *biopsia de arteră temporară*. Examenul microscopic evidenţiază un proces de panarterită subacută segmentară polifocală, având zone indemne între segmentele arteriale afectate. Sunt caracteristice infiltratul inflamator cu limfocite, plasmocite, celule macrofagice gigante, proliferarea intimală şi fragmentarea de membrană elastică internă. O biopsie negativă nu infirmă diagnosticul. Examenul Doppler sau arteriografia precizează locul exact de executare a biopsiei, pentru că dacă aceasta este făcută la întâmplare rezultatul este frecvent neconcludent.

Tratamentul constă în administrarea de prednison în doză de 0,5-1 mg/kg/zi. Evoluţia este rapid favorabilă. După 2-3 săptămâni, când simptomatologia clinică şi probele biologice s-au ameliorat, se pot reduce dozele. Cu o doză de întreţinere de 10 mg/zi se continuă tratamentul timp de 1-2 ani pentru a preveni recăderile.

POLIMIALGIA REUMATICĂ

Polimialgia reumatică este socotită a fi o *variantă clinică sau topografică a arteritei cu celule gigante*. Ambele suferinţe au în comun întregul aspect histopatologic, de panarterită cu infiltrat mononuclear şi cu frecvente celule gigant, de proliferare intimală şi fragmentare a membranei elastice interne. Deosebirile sunt determinate de teritoriul diferit de dezvoltare a inflamaţiei vasculare.

În polimialgia reumatică *sunt afectate arterele mari şi mijlocii* care irigă musculatura centurilor membrelor superioare şi inferioare, coapselor, feselor sau cefei. Ca şi arterita cu celule gigant, polimialgia reumatică apare frecvent la vârstnici şi mai des la femei.

Simptomatologia clinică exprimă inflamaţia şi defectul de irigaţie al regiunii şi se manifestă prin redoare, dureri musculare, scăderea forţei musculare care împiedică ridicarea braţelor sau chiar ridicarea din pat. Un caracter clinic care trebuie remarcat este simetria zonelor suferinde. În plus se întâlnesc aceleaşi semne generale ca în cazul arteritei cu celule gigant. Examenul clinic obiectiv este sărac.

Dintre **explorările paraclinice** caracteristică este creşterea VSH care depăşeşte uneori 100 mm la o oră.

Tratamentul de elecţie este cortizonic. Efectul este prompt, beneficiile observându-se chiar la 24 de ore. Prednisonul se administrează în doză iniţială de 0,3-0,5 mg/kg/zi. După 2 săptămâni se pot micşora dozele. Trata-

mentul poate dura până la un an, iar retragerea lui se poate face sub acoperire de antiinflamatoare nesteroidiene.

ARTERITA TAKAYASU

Definiţie. Boala descrisă de Takayasu în 1909 este o arterită inflamatorie care afectează cu predilecţie arterele mari şi medii şi în special crosa aortei şi ramurile sale. Este mai frecventă la femeile tinere.

Patogenie şi morfopatologie anatomopatologice. Etiopatogenia bolii este necunoscută. Leziunile histologice se aseamănă cu cele din arterita Horton. Boala este o panarterită cu infiltrate celulare cu mononucleare şi celule gigant.

Se produce şi o proliferare intimală şi fibroză, cicatrizarea mediei şi degenerescenţa laminei elastice interne. Îngustarea lumenului arterial şi tromboza sunt frecvente, compromiţând fluxul sanguin în teritoriile subiacente. *Vasa vasorum* este frecvent afectată.

Arterele cele mai frecvent afectate sunt subclavia, arcul aortic, aorta ascendentă, carotida şi femuralele.

Tabloul clinic şi manifestări paraclinice. Semnele clinice sunt consecinţa ocluziei vasculare şi ischemiei. Boala evoluează în două faze:

– *o fază pre-ocluzivă* de la câteva luni la câţiva ani, uneori asimptomatică, alteori manifestă, dominată de semne reumatologice (artralgii, artrite), semne generale (febră, astenie), pluropulmonare, cutanate (rash, hipodermite) şi teste biologice de inflamaţie pozitive (VSH mult crescută);

– *o fază ocluzivă* a cărei expresie clinică depinde de localizarea procesului inflamator: semne nervoase şi oculare (prin afectarea arterei carotide), claudicaţie a membrelor superioare, lipsa pulsului la arterele radiale, gangrena digitală, de unde şi denumirea de boala fără puls. Atingerea aortei descendente realizează un sindrom de coarctaţie.

Diagnostic. Supoziţia diagnostică ridicată de examenul clinic poate fi confirmată prin arteriografie şi/sau aortografie, unde se observă stenozări de diverse grade, dilataţii poststenotice, anevrisme, neregularităţi ale peretelui vascular.

Tratamentul de elecţie este cel cortizonic. Eficacitatea acestuia este evidentă în faza pre-ocluzivă şi în prezenţa unui sindrom inflamator. În cazul rezistenţei la acestă terapie se poate adăuga ciclofosfamida (2 mg/kg/zi). Tratamentul esenţial al fazei ocluzive constă din corectarea chirurgicală a obliterărilor şi anevrismelor (by-pass).

BOALA KAWASAKY

Boala *afectează în special copiii* în jurul vârstei de 5 ani. Unii autori consideră boala ca o variantă a poliarteritei nodoase care se produce la copil.

Expresia clinică a bolii este dominată de debutul *febril*, de prezenţa *adenopatiei nesupurative* şi de congestia conjunctivelor oculare, eritemul mucoaselor şi tegumentelor, mai ales al cavităţii bucale, buzelor şi limbii.

Cointeresarea coronară caracteristică bolii este demonstrată clinic prin detectarea tulburărilor de ritm, prezenţa fenomenelor anginoase şi mai rar a infarctului de miocard.

Evoluţia bolii este benignă. Totuşi în 2-5% din cazuri se poate produce exitusul ca urmare a unei tromboze coronariene.

ERITEMUL NODOS

Eritemul nodos *este o vasculită a venelor mici* manifestată prin apariţia în derm şi în ţesutul subcutanat de noduli dureroşi. Procesul este considerat a fi urmarea unui fenomen de *hipersensibilizare la alergeni variaţi.*

Suferinţa se manifestă prin apariţia unei *erupţii cutanate nodulare, febra* 38°-39°C şi *manifestări articulare* (artralgii în special ale genunchiului şi gleznei, artrite).

Nodulii dureroşi roşii, dispuşi bilateral, în special pe faţa anterioară a gambelor, evoluează spre o coloraţie bleu apoi galbenă şi dispar spontan în 3-6 săptămâni fără să lase cicatrice.

Edemul nodos, uşor de recunoscut clinic, pune probleme de *diagnostic etiologic.* Astfel, eritemul nodos poate fi simptomatic pentru: sarcoidoză; infecţie streptococică; yersinioză; tuberculoză; enteropatii inflamatoare (Crohn, rectocolită); anumite medicamente (sulfamide, contraceptive); boala Behçet.

Tratamentul este al bolii de fond, care a determinat apariţia eritemului nodos. Pentru manifestările articulare se pot administra antiinflamatoare nesteroidiene.

BOALA BEHÇET

Definiţie. Boala Behçet este o suferinţă multisistemică caracterizată prin ulceraţii recurente orale şi genitale şi uveită care poate determina frecvent orbirea.

Patogenie şi morfopatologie. Sindromul Behçet este *considerat o boală autoimună,* la 50% din pacienţi sunt prezenţi autoanticorpi circulanţi faţă de membrama mucoasei bucale şi complexe imune circulante.

Elementul anatomopatologic de bază este *vasculita vaselor mici,* în speciale venule, în al căror infiltrat inflamator se întâlnesc în fazele iniţiale mai ales celule mononucleare, iar în fazele tardive (de ulceraţie) se găsesc polimorfonucleare.

Dezvoltarea inflamaţiei la nivelul mucoasei bucale determină apariţia *stomatitei aftoase.* Aceasta reprezintă de obicei prima manifestare a bolii. *Ulceraţiile genitale* sunt prezente la 80% dintre bolnavi şi interesează vulva şi vaginul la femei şi penisul şi scrotul la bărbat.

La 2/3 dintre bolnavi se produc *atacuri de uveită* anterioară sau posterioară. Mai pot să apară conjunctivită, episclerită, nevrită optică.

Leziunile cutanate sunt de *diverse tipuri*: noduli, papule, pustule. Reactivitatea tegumentară este exagerată, fapt demonstrat de apariţia unui eritem

alergic sau a unor pustule la locul unei simple înţepături a pielii cu un ac de seringă sau după injectarea intradermică de ser fiziologic.

Leziunile vasculare arteriale sau venoase includ anevrisme, varice cu sau fără tromboze. Afectarea sistemului nervos central apare la 10% din bolnavi şi uneori poate fi foarte severă.

Diagnostic. Diagnosticul bolii este eminamente clinic. Până în prezent nu se cunoaşte o probă de laborator care să fie specifică.

Pentru diagnosticul pozitiv clinic s-a elaborat un ansamblu de *criterii* (tabelul III).

TABELUL III

Criteriile pentru diagnosticul bolii Kawasaki

Ulceraţii orale	Afte recurente > 3 atacuri/an
Plus două din următoarele	
Ulceraţii genitale	Afte recurente
Inflamaţie oculară	Uveita anterioară şi posterioară Celule in vitro Vasculita retiniană
Leziuni tegumentare	Eritem nodos Pseudofoliculită Leziuni acneiforme şi papulo-pustuloase
Patergie	Eritem cu diametrul 2 mm apărut după 24-48 ore de la înţepătura tegumentului cu un ac la adâncime de 5 mm

Tratament. Până în prezent nu se cunoaşte o terapie specifică şi eficace.

Între modalităţile terapeutice se înscriu administrarea de cortizonice, clorambucil, azathioprina, ciclofosfamida.

Prognosticul bolii este destul de rezervat. Semnele nervoase sunt de rău augur pentru viaţa bolnavului, iar cele viscerale, mai ales cele oculare, alterează calitatea vieţii.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

FAUCI A.S. – The vasculitis syndromes – în Harrison's Principles of Internal medicine" 12 Ed. Wilson, Braunwald Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds), Mc Graw Hill, 1991, p. 1 456.

HAZLEMAN B.L. – Polymyalgia rheumatica and a giant cell arteritis În Rheumatology 1 st Ed.Klippel, Dieppe (Eds) Mosby, 1994, p 6/18,1.

HAYNES B.F. – Wegener's granulomatosis in Rheumatology 1 st Ed. Klippel, Dieppe (Eds) Mosby, 1994, p.6/19.1.

KITRIDOU R.J. – Vasculitis and related disorders – în „Diagnostic and management of rheumatic diseases" 2nd Ed. Katz (Ed), Lippincott, 1990, p. 494.

LAWELEY T.J., FRANK M.M. – Immune complex disease – în Harrison's Principles of Internal medicine" 12 Ed. Wilson, Braunwald Isselbacher, Petersdorf, Fauci (Eds) – Mc Graw Hill, 1991, p. 1 428.

POPESCU E., IONESCU R. – Vasculite în „Compendiu de Reumatologie" ed. a III-a, Ed. Tehnică, 1999, p. 152.

CAPITOLUL XXXIII

POLIMIALGIA REUMATICĂ
(pseudopoliartrita rizomelică)

Prof. Dr. ŞT. ŞUŢEANU, Dr. POMPILIA OANCEA,
Dr. A. MARTIN

Definiţie 759
Epidemiologie 759
Etiopatogenie 759
Morfopatologie 760
Tablou clinic 760
Relaţia dintre PRM şi arterita cu celule gigante 760
Explorări paraclinice 761
Diagnostic 762
Evoluţie 762
Tratament 762
Bibliografie selectivă 763

Definiţie. Polimialgia reumatică (PMR) este o boală a ţesutului vasculo-conjunctiv caracterizată prin dureri şi redoare matinală la nivelul porţiunii proximale a trunchiului şi extremităţilor (ceafa, centura scapulară şi cea pelvină), simptome prezente în cel puţin două din aceste zone, pe o durată de minim o lună şi care sunt însoţite de o reacţie inflamatorie sistemică (cu VSH de peste 40 mm/oră). Unii autori includ în definiţie şi un răspuns rapid în doze mici de hormoni glucocorticoizi. Prezenţa altei boli specifice (poliartrita reumatoidă, polimiozita) exclude diagnosticul de polimialgie reumatică.

Epidemiologie. Polimialgia reumatică apare predominant la persoane de peste 60 ani; 1/3 din cazuri însă se găsesc sub 60 ani. Boala predomină la femei, raportul femei/bărbaţi fiind de 2/1. Incidenţa reală a bolii este dificil de stabilit, din cauza criteriilor de diagnostic incomplet stabilite. PMR este totuşi o boală rară, cu o incidenţă estimată de 50/100 000 populaţie.

Etiopatogenie. Cauza PMR este necunoscută, iar relaţia ei cu vârsta avansată este neclară. Pare a exista o predispoziţie genetică, demonstrată prin agregare familială şi o frecvenţă crescută a prezenţei antigenului HLA DR4 la pacienţii cu PMR faţă de populaţia generală. Studii recente au evidenţiat o zonă polimorfă la nivelul celei de-a doua regiuni hipervariabile a genei HLA DR B1, ce codifică un element cheie din structura HLA-DR, modificare prezentă atât în artrita cu celule gigante, cât şi în polimialgia reumatică.

Mecanismul bolii este imunologic, fiind implicată atât imunitatea umorală cât şi cea celulară. Există dovezi că pacienţii cu PMR au afectare vasculară prin mecanism imun. La nivelul biopsiilor de arteră temporară, a fost identificată in situ o producţie crescută de ARN mesager specific citokinelor eliberate de macrofagele activate atât la pacienţi cu PMR cât şi la cei cu arterita Horton, în ciuda absenţei leziunilor histopatologice de vasculită în cazul primului grup.

Morfopatologie. În PMR (exceptând posibila arterită temporală concomitentă) nu apar multe leziuni histopatologice. Biopsia musculară este deseori normală sau arată numai o atrofie nespecifică de fibre musculare tip II. Au fost raportate şi leziuni de sinovită limfocitică la nivelul genunchilor, articulaţiilor sternoclaviculare, scapulohumerale şi sacroiliace. Rareori, studiul microscopic evidenţiază şi o miocardită sau o hepatită granulomatoasă. Biopsia de arteră temporală la pacienţii suferinzi de PMR fără semne clinice de arterită temporală, arată la 20% din cazuri aspect de panarterită cu mononucleare gigante.

Tablou clinic. *Debutul bolii* poate fi brusc sau lent, cu dureri la nivelul muşchilor centurii scapulare şi pelvine şi la nivelul muşchilor cefei. La peste 50% din cazurile de PMR manifestările sistemice (febra-subfebra, inapetenţa, scăderea în greutate) pot constitui primele semne ale bolii. Febra înaltă sugerează o arterită cu celule gigante concomitentă. Durerile sunt prezente iniţial unilateral iar după câteva săptămâni de evoluţie se bilateralizează prinzând şi partea proximală a membrelor, musculatura axială, unele inserţii tendinoase. Durerile se însoţesc de redoare, mai ales matinală sau după o perioadă prelungită de inactivitate; redoarea matinală este aşa de marcată, încât împiedică bolnavul să efectueze mişcări simple. După amiază sau după reluarea mişcărilor, bolnavul nu mai prezintă redoare. Deşi mişcările din articulaţiile din zonele afectate accentuează durerea, aceasta este resimţită în special la nivelul segmentelor proximale ale membrelor. Durerea nocturnă este prezentă frecvent, iar mişcările din timpul somnului pot trezi bolnavul. Cel mai frecvent forţa musculară este păstrată, deşi durerea la mişcare face dificilă interpretarea forţei musculare.

Rareori apar manifestări articulare, de tip inflamator la una sau două articulaţii, cel mai frecvent afectate fiind genunchii. Artropatia, când există, este uşoară şi nedeformantă.

Examenul obiectiv poate evidenţia amiotrofii, prin neutilizarea timp de mai multe luni a regiunilor dureroase. Durerile musculare, însoţite sau nu de dureri articulare, determină limitarea amplitudinii mişcărilor active la nivelul cefei, umerilor şi şoldurilor. Mişcările articulare pasive sunt în general indolore.

Relaţia dintre PMR şi arterita cu celule gigante (temporală, granulomatoasă). Iniţial unii autori au sugerat că simptomele PMR sunt de fapt expresia unei arterite temporale inaparentă clinic. Numeroase studii au oferit însă date statistice contradictorii în această problemă. Arterita temporală a fost găsită la pacienţii cu PMR în 0% până la 80% din cazuri iar PMR a fost găsită la pacienţii cu arterita cu celule gigante în 40-60% cazuri, şi ca

manifestare clinică iniţială în 20-40% cazuri. Variabilitatea statistică se datorează, de regulă, fenomenului de selecţie a cazurilor.

În unele studii biopsiile de arteră temporală au fost făcute mai rar, uneori pe segmente mici sau din zone neinflamate. În alte studii, dimpotrivă, mai ales atunci când simptomele sugerau o arterită, biopsiile au fost făcute corect, iar incidenţa arteritei temporale a crescut. Oricum, se pare că şi în cazul PMR fără semne sau simptome de arterită, biopsiile de arteră temporală sunt pozitive în proporţie de 10-15% din cazuri.

PMR poate apărea înainte, concomitent sau după apariţia arteritei cu celule gigante şi poate persista într-o formă moderată luni sau ani după remisiunea arteritei. Din punct de vedere al simptomelor PMR nu există diferenţe semnificative între pacienţii care au şi cei care nu au arterită temporală.

În prezent, se apreciază că *nu există o legătură bine precizată între PMR şi arterita Horton*. Mulţi pacienţi cu arterită temporală nu au PMR deşi prezintă clinic afectare de vase mari (artera subclavie, axilară, brahială). Tumefacţiile articulare din unele cazuri de PMR sugerează ca aceasta ar fi mai degrabă o formă particulară de sinovită proximală. Cu toate acestea, a câştigat teren ipoteza conform căreia un singur factor etiologic poate provoca două procese patologice – arterita şi sinovita – şi manifestări clinice şi histopatologice variate, corespunzând PMR şi arteritei temporale.

Explorări paraclinice. *Sindromul inflamator* este prezent în toate cazurile şi este utilizat drept criteriu de diagnostic. VSH este mult crescut, adesea cu valori de peste 100 mm/oră. Ocazional, însă, se pot întâlni valori ale VSH normale sau uşor crescute, chiar la forme netratate şi sigur diagnosticate. În formele active de boală apare o anemie uşoară-moderată, normocromă, normocitară; numărul leucocitelor este de regulă normal, iar al trombocitelor uşor crescut. Electroforeza indică de obicei o creştere a α_2- globulinelor şi uneori a γ–globulinelor; complementul seric este în limite normale, iar factorul antinuclear şi factorul reumatoid sunt absenţi.

Fosfataza alcalină şi transaminazele sunt crescute în 20% din cazurile de PMR; biopsia ficatului este în aceste cazuri de regulă normală şi rareori se pot găsi leziuni de hepatită granulomatoasă.

Lichidul sinovial din articulaţiile afectate evidenţiază o inflamaţie uşoară, cu leucocite între 1000 şi 20 000/mm^3 (40-50% PMN neutrofile), puţină mucină şi valori normale ale complementului. Biopsia sinovială poate arăta o sinovită limfocitică.

Factorul VIII şi von Willebrand au nivele serice crescute în PMR, corelate nu atât cu manifestările clinice ale bolii cât cu gradul leziunilor vasculare; concentraţia serică de IL6 este crescută în paralel cu activitatea inflamatorie a bolii.

Determinarea enzimelor musculare este obligatorie, pentru eliminarea polimiozitei, dar acestea sunt în limite normale, ca şi electromiograma.

Biopsia musculară – efectuată în regiunea dureroasă – poate arăta o atrofie de fibre, fără semne inflamatorii musculare; *biopsia de arteră temporală*, chiar şi la pacienţii asimptomatici, poate identifica un aspect de arterită,

cu infiltrat mononuclear cu celule gigante şi disrupţia laminei elastice interne (arterită cu celule gigante).

Diagnostic. *Diagnosticul pozitiv* de PMR se formulează, de probabilitate, la persoane în vârstă de peste 50 de ani, cu dureri şi redoare matinală, cu o durată mai mare de o oră, în cel puţin două din cele trei localizări aproape caracteristice: musculatura cefei, centurii scapulare şi pelvine. Durata manifestărilor,pentru a fi sugestivă de diagnostic trebuie să depăşească o lună. Dintre probele paraclinice cu valoare semnificativă pentru diagnostic este VSH, care trebuie să fie mai mare de 40 mm/oră. Răspunsul prompt la tratamentul cu prednison în doză mică (10-20 mg/zi) este utilizat adesea ca probă terapeutică şi criteriu diagnostic.

Prezenţa arteritei temporale nu este obligatorie pentru diagnostic. În condiţiile în care nici unul din semnele clinice şi de laborator nu este specific pentru PMR, diagnosticul pozitiv este în final un diagnostic clinic, bazat şi pe excludere al altor afecţiuni, care se manifestă prin mialgii.

Diagnosticul diferenţial al PMR se poate face, în principal, pe date clinice. PMR trebuie diferenţiată în primul rând de *poliartrita reumatoidă* a vârstnicului; unii pacienţi cu PMR au tumefacţii articulare persistente (ca în poliartrita reumatoidă seronegativă) iar ocazional cei cu poliartrita reumatoidă seropozitivă pot dezvolta arterită cu celule gigante. În PMR nu există însă artrită a articulaţiilor distale.

În *polimiozită*, slăbiciunea limitează mişcările şi nu durerea, electromiograma este anormală iar enzimele musculare au concentraţii serice crescute.

Uneori pacienţii cu *neoplasm* pot avea dureri musculoscheletice generalizate sugerând o PMR; la fel unii pacienţi cu infecţii cronice (ex. endocardita bacteriană).

În sfârşit, persoanele cu mialgii funcţionale nu au redoare matinală, iar investigaţiile de laborator sunt toate în limite normale.

Evoluţie. Evoluţia fără tratament este lungă, ameliorarea spontană putându-se realiza în luni sau chiar ani. Sub tratament corticoid, evoluţia este favorabilă, mult scurtată clinic, dar o parte din bolnavi pot dezvolta ulterior arterită temporală, cu complicaţii oculare.

Tratament. Tratamentul PMR are drept *obiective* ameliorarea manifestărilor sistemice şi a disconfortului musculoscheletal, şi în acelaşi timp controlul procesului patologic, aparent inflamator.

Pentru *formele uşoare* de PMR, fără simptome şi semne de afectare vasculară, şi în special la cei cu biopsie normală de arteră temporală, se poate încerca iniţial un *tratament cu antiinflamatoare nonsteroidiene*; dacă boala nu răspunde adecvat – clinic şi biologic – în 2-4 săptămâni se poate începe corticoterapia. De regulă, o doză de 5-20 mg prednison/zi este suficientă pentru remiterea mialgiilor, artralgiilor şi a redorii, doza reducându-se treptat pe măsură ce simptomatologia dispare. Pacienţii trebuie urmăriţi chiar dacă durerile dispar, doza mică de prednison neputând suprima o eventuală arterită subiacentă. Dacă VSH se normalizează sub *doze mici de prednison* (oricum mai lent decât în cazul dozelor mari) devine improbabilă prezenţa

unei vasculite subiacente; acest element nu este însă valabil întotdeauna, uneori o arterită activă putând deveni manifestă clinic, în pofida scăderii VSH.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

HUNDER G.G. – Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. In Kelley J. E., Ruddy B.W., Sledge L. E. „Textbook of rheumatology". Saunders Publ. P. 1123-1132, 1997.
HUNDER G.G., WARD L.E. – Polymyalgia rheumatica, *Mayo Clin. Proc.*, 44:849, 1989.
OLSOON A., ELLING P. – Serologic and immunohistochemical determination of non Willebrand factor antigen in serum and biopsy specimens from patients with arteritis temporalis and polymyalgiic rheumatica, *Clin. Exp. Rheumato.*, 8:55, 1994.
ROCHE N.E., FULBRIGHT J.W., HUNDER G.G. – Correlation of interleukin 6 production and disease activity in polymialgic rheumatica, *Arthritis Rheum.*, 36:1286-12994, 1993.
SAKKAS L.I., LOGUEMAN N. – Immunogenetics of polymyalgia rheumatica, *Br. J. Rheumatol.*, 29:331, 1994.

CAPITOLUL XXXIV

ARTRITE INDUSE DE MICROCRISTALE

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**,
Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**

Probleme generale 765
Guta 767
Fiziopatologia hiperuricemiei 768
Tablou clinic 770
Diagnosticul gutei 774
Tratament 776
Evoluţie. Prognostic 779
Pseudoguta 779
Boala prin depuneri de cristale de apatită 781
Boala prin depuneri de cristale de oxalat de calciu 781
Bibliografie selectivă 782

PROBLEME GENERALE

Se consideră că simpla prezenţă de microcristale libere într-o articulaţie induce local un *proces de inflamaţie acută.* Până în prezent s-au identificat în lichidul sinovial o serie de cristale implicate în patogenia artritei acute.

Mecanism patogenic. În cadrul artritelor induse de microcristale, artrita produsă prin cristale de *urat monosodic monohidrat* este cea mai frecventă şi cea mai bine studiată. Aceste cristale, apărute libere în cavitatea articulară mai frecvent prin ruperea unor depozite sinoviale preformate, adsorb rapid pe suprafaţa lor o serie de proteine ce se dispun într-un strat monomolecular cu rol de a modula interacţiunea cristal-celulă. Dintre cele peste 30 de tipuri de polipeptide identificate pe suprafaţa cristalelor, câteva sunt de interes biologic în geneza inflamaţiei: IgG, C_{1q}, fibrinogen etc. IgG se fixează pe cristale datorită unui fenomen de atracţie electrostatică prin extremitatea lor Fab lăsând liberă porţiunea Fc ce va fi recunoscută de receptorii specifici – R(Fc) – de pe suprafaţa leucocitelor polimorfonucleare. Sistemul complementului este activat fie de moleculele IgG care s-au ataşat cristalelor, fie de fracţia C_{1q} care devine activă în urma fixării electrostatice pe aceleaşi cristale. Factorul Hageman este fixat de asemenea pe suprafaţa cristalelor şi este activat printr-un mecanism similar celui produs prin contactul cu suprafaţa sticlei şi activarea lui declanşează sistemele biologice ale coagulării, plasminogenului, kininelor.

TABELUL I

Cristale identificate în lichidul sinovial

Urat monosodic monohidrat	
Pirofosfat de calciu	$Ca_2P_2O_72H_2O$
Fosfat bazic de calciu	
– hidroxiapatită	$Ca_53(PO_4)OH2H_2O$
– fosfat octocalcic	$Ca_8H_26(PO_4)5H_2O$
– fosfat tricalcic	$Ca_32(PO_4)$
Fosfat dicalcic dihidrat	$CaHPO_42H_2O$
Oxalat de calciu	$CaC_2O_4H_2O$
Colesterol	
Lipide	
Fosfat de aluminiu	
Cristale de corticoizi	
Cristale Charcot-Leyden	

Deşi toate aceste modalităţi au potenţe proinflamatorii, cel mai important element inflamator în geneza artritei acute induse de microcristale este leucocitul polimorfonulear. Multitudinea de leucocite polimorfonucleare (20 000/mm^3 lichid sinovial) este rezultatul, în mod principal, al acţiunii chemotactice a fracţiilor C_{3a}, C_{5a} (apărute în urma activării sistemului complementului), LTB_4 (generată local prin metabolismul acidului arahidonic) şi *crystal-induced-chemotactic-factor* (CICF) (produs de către înseşi leucocitele polimorfonucleare expuse la cristale). Alături de leucocitul polimorfonuclear un rol important inflamator îl au şi celulele sistemului monocit/macrofag care, prin intermediul R(Fc), participă la interacţiunea cristal-celulă; astfel monocitul şi macrofagul sinovial activate de cristale eliberează interleukina 1 (IL1) cu rol în amplificarea şi perpetuarea inflamaţiei.

Fagocitoza cristalelor este rapidă prin intermediul R(Fc) de pe suprafaţa celulelor fagocitare. Fagolizozomii se încarcă în cristale pe care nu le pot prelucra datorită absenţei de uricază. Persistenţa cristalelor în fagolizozomi duce la perforarea organitelor celulare cu deversare de enzime lizozomale ce produc leziune tisulară. Cristalele nedistruse vor fi din nou fagocitate de alte leucocite şi fenomenul se repetă. Eliberarea echipamentului enzimatic lizozomal şi a radicalilor liberi de oxigen, împreună cu sistemele activate ale complementului, kininelor, leucotrienelor dau procesului un caracter acut putând perpetua inflamaţia şi inducând modificări distructive ale cartilajului articular.

Metode de diagnostic. În artritele induse de microcristale, se utilizează diverse metode de diagnostic ce dau informaţii utile pentru diferenţierea cristalelor implicate în patogenia lor.

a) *Examenul radiografic*, deşi reprezintă metoda de diagnostic cea mai simplă, oferă elemente de valoare pentru orientarea diagnosticului pozitiv într-un anumit context de boală. Astfel, în artrita indusă de *cristale de urat monosodic monohidrat* examenul radiografic arată *eroziuni osoase intraarticulare* afectând frecvent marginile articulare sau *eroziuni extraarticulare*, rotunde sau ovale, cu margini sclerotice, afectând cortexul oaselor, în asociere cu depuneri osoase calcificate ale ţesuturilor moi. În artrita indusă de *cristale de*

pirofosfat de calciu dihidrat examenul radiografic arată fie *calcificări liniare* ale cartilajului hialin sau fibrocartilajului, fie *modificări distructive de tip degenerativ* (îngustarea spaţiului articular, scleroză subcondrală, chisturi osoase). În artrita indusă de *cristale de hidroxiapatită*, examenul radiografic arată frecvent la nivelul umărului *calcificări rotunde* sub formă de depozite mici la locul inserţiei tendonului muşchiului supraspinos.

b) *Examenul lichidului sinovial* în lumină polarizată permite diferenţierea între diferitele tipuri de cristale. Astfel, cristalele de urat monosodic monohidrat sunt aciculare şi dau birefringenţă negativă, spre deosebire de cristalele de pirofosfat de calciu dihidrat care sunt romboide şi dau o birefringenţă pozitivă slabă. Cristalele de hidroxiapatită şi oxalat de calciu dau de asemenea birefringenţă pozitivă.

c) *Coloraţia cu roşu de alizarină* a preparatelor din lichidul sinovial sau din biopsia sinovială constituie un test screening pentru cristalele care conţin calciu.

d) *Alte metode* de diagnostic cum sunt: difracţia cu raze X, microscopia electronică şi spectroscopia în infraroşu permit diagnosticul diferenţial absolut definitiv al cristalelor implicate în patogenia artritelor induse de microcristale.

Elemente comune. Artritele induse de microcristale prezintă câteva elemente comune cum sunt: a) mecanism patogenic cu rol inflamator important al polimorfonuclearului; b) caracter inflamator al lichidului sinovial (leucocite >20 000/mm^3 cu predominanţa polimorfonuclearelor, vâscozitate joasă, cheag de mucină friabil) şi c) răspuns terapeutic favorabil la colchicină, cu acţiune directă pe ciclul celular.

GUTA

Guta este un termen reprezentând un grup heterogen de boli ce recunosc o anomalie înnăscută sau dobândită în metabolismul purinelor şi care se manifestă prin: 1 – hiperuricemie; 2 – episoade recurente de artrită acută în care cristalele de urat monosodic monohidrat sunt demonstrabile în leucocitele lichidului sinovial; 3 – depozite tisulare de urat monosodic monohidrat (tofi); 4 – nefropatie interstiţială cronică şi 5 – litiază urinară. Aceste manifestări ale gutei pot apărea în diferite combinaţii, dar obligatorii pentru diagnostic sunt prezenţa episoadelor recurente de artrită acută sau depozitele tisulare de urat monosodic monohidrat.

Epidemiologie. Prevalenţa gutei, boală predominant a bărbatului adult (95% din cazuri), variază de la 0,13-0,37% în Europa şi S.U.A., la 10% în Noua Zeelandă, ea fiind determinată de gradul de creştere şi durata hiperuricemiei. Guta prezintă o agregare familială în 6-18% din cazuri. Astfel 25% din rudele de gradul I ale pacienţilor gutoşi sunt hiperuricemici, iar 20% din ei prezintă gută simptomatică. Analiza mecanismului de transmitere a gutei este dificilă datorită factorilor de mediu care alterează uricemia. S-au identificat defecte enzimatice specifice ale enzimelor implicate în calea metabolică a nucleotidelor purinice, mecanismul de transmitere fiind legat de cro-

mozomul X. Studiile genetice sugerează pentru marea majoritate a cazurilor de gută mecanism de transmitere poligenic şi determinat multifactorial.

FIZIOPATOLOGIA HIPERURICEMIEI

Acidul uric este produsul final al catabolismului nucleotidelor purinice endogene şi alimentare şi concentraţia lui în lichidele organismului este determinată de raportul dintre producţie şi eliminare. El nu mai poate fi metabolizat, deoarece organismul uman este lipsit de o enzimă specifică – uricaza – ce l-ar transforma în alantoină, substanţă mult mai solubilă decât acidul uric. Astfel, acidul uric este eliminat din organism ca atare, procesul realizându-se prin excreţie urinară (2/3) şi pe cale digestivă (1/3), în intestin fiind degradat de bacterii.

La o dietă completă, valorile normale ale uricemiei sunt 5,1 ± 1 mg/dl la bărbat şi 4,0 ± 1 mg/dl la femeie, eliminările urinare normale fiind de aproximativ 500 mg/24 ore. Sexul şi vârsta influenţează valorile normale ale uricemiei. Înainte de pubertate uricemia este de 3,6 mg/dl similară pentru cele două sexe, după care nivelele uricemiei diferă, fiind mai mari la bărbat decât la femeie, urmând ca după menopauză valorile uricemiei să fie egale la ambele sexe. Diferenţele de vârstă şi sex ale uricemiei sunt foarte probabil legate de variaţii ale *clearance*-ului renal al acidului uric, influenţate de nivelul de estrogeni şi androgeni.

Starea de hiperuricemie este considerată la valori ale uricemiei de peste 7 mg% şi ale uricozuriei de peste 600 mg/24 ore, în condiţiile unei diete lipsite de purine şi se produce prin două mecanisme (tabelul II):

I. Producţie excesivă de acid uric.

II. Eliminare deficitară de acid uric.

TABELUL II

Clasificarea hiperuricemiei şi gutei

Tip	*Mecanism transmitere*
I. **Producţie excesivă de acid uric (10%)**	
A. *Primar*	
1. DEFECTE ENZIMATICE SPECIFICE:	
a) exces enzimatic de fosforibozil-pirofosfat sintetaza (FRPS)	cromozom X
b) deficienţă enzimatică parţială de hipoxantin-guanin-fosforibozil transferaza (HGFRT)	cromozom X
2. DEFECTE MOLECULARE NEPRECIZATE	poligenic
B. *Secundar*	
1. ASOCIATĂ CU BIOSINTEZA „DE NOVO" A PURINELOR CRESCUTĂ	
a) deficienţă completă de hipoxantin-guanin-fosforibozil-transferaza (HGFRT) = sindrom Lesh-Nyhan	cromozom X
2. DEFICIENŢA/ABSENŢA DE GLUCOZO-6-FOSFATAZA = boala Von Gierke	autozomal-recesiv
3. DEFICIENŢĂ DE FRUCTOZO-1-FOSFAT ALDOLAZA	autozomal-recesiv
4. ASOCIATĂ CU TURNOVER CRESCUT AL ACIZILOR NUCLEICI	

TABELUL II *(continuare)*

II. **Eliminare deficitară de acid uric (90%)** A. *Primar* B. *Secundar* 1. SCĂDEREA FILTRĂRII GLOMERULARE 2. CREŞTEREA REABSORBŢIEI TUBULARE ŞI/SAU SCĂDEREA SECREŢIEI TUBULARE (medicamente, produşi metabolici endogeni)	 poligenic

I. Producţia excesivă de acid uric explică hiperuricemia la 10% dintre pacienţii cu gută, putându-se realiza prin mecanisme primare şi secundare.

Mecanismele primare de producţie excesivă a acidului uric se referă fie la defecte enzimatice specifice pe calea metabolică a nucleotidelor purinice (exces de fosforibozil – pirofosfat sintetaza – FRPFS – deficienţă parţială de hipoxantin-guanin-fosforibozotransferază – HGFRT) cu mecanism de transmitere legat de cromozomul X, fie la defecte moleculare neprecizate cu mecanism de transmitere poligenic. Aceste defecte accelerează rata de biosinteză a acidului uric prin accelerarea căii metabolice a nucleotidelor purinice. Pacienţii cu astfel de defecte prezintă precoce hiperuricemie şi hiperuricozurie, având primul atac de gută la vârstă tânără (11-30 ani) şi incidenţă crescută de litiază urică (75% din cazuri).

Mecanismele secundare de producţie excesivă a acidului uric sunt asociate fie cu biosinteză „de novo" crescută a purinelor întâlnită în deficienţa completă de HGFRT – cu rol de feedback negativ în reglarea căii metabolice a nucleotidelor purinice, fie sunt asociate cu deficienţe a unor enzime (glucozo-6-fosfataza sau fructozo-1-fosfat aldolaza) sau sunt asociate cu turnover crescut al acizilor nucleici care apare în boli limfo- şi mieloproliferative (tratate cu citostatice), hemoliză cronică, psoriazis etc.

De menţionat că aportul alimentar excesiv în nucleoproteine poate, de asemenea, contribui la creşterea uricemiei fără a constitui însă un mecanism comun al hiperuricemiei.

II. Eliminarea deficitară de acid uric explică hiperuricemia la 90% dintre bolnavii cu gută. În mod normal, acidul uric este filtrat glomerular şi este reabsorbit aproape în totalitate (99%) în partea iniţială a tubului contort proximal, fiind apoi secretat în segmentele inferioare ale aceluiaşi tub. Acidul uric secretat tubular suferă o nouă reabsorbţie (reabsorbţie postsecretorie) în partea terminală a tubului contort proximal, în partea ascendentă a ansei Henle şi în tubul colector. Astfel, acidul uric urinar este rezultatul unui proces activ de excreţie tubulară.

Eliminarea deficitară de acid uric se produce fie *primar*, explicând *clearance*-ul renal al acidului uric mai eficient la femei faţă de bărbaţi şi deci predispoziţia la boală a sexului masculin, fie *secundar* prin afectarea diverselor etape ale mecanismului de eliminare renală a acidului uric: scăderea filtrării glomerulare, creşterea reabsorbţiei tubulare şi/sau scăderea secreţiei tubulare. Astfel, este cunoscut că unele medicamente cum sunt diureticele tiazidice,

acetazolamida, pirazinamida, etambutolul şi acidul nicotinic blochează secreţia tubulară de acid uric inducând hiperuricemie. La fel acţionează şi salicilaţii în doze mici (sub 2 g/zi), pentru că la doze mari (peste 4-6 g/zi) să aibă efecte uricozurice prin interferarea reabsorbţiei tubulare a acidului uric. În stări de inaniţie, în cetoacidoza diabetică sau după ingestie masivă de alcool, creşterea valorilor de acid lactic seric interferă secreţia tubulară de acid uric producând hiperuricemie.

Hiperuricemia în condiţii de hipotiroidism, hipoparatiroidism, pseudohipoparatiroidism şi hiperparatiroidism au o bază reală, dar mecanismul de producere este neclar.

Producţia excesivă sau eliminarea deficitară de acid uric, produc acumularea sanguină peste valorile considerate normale. Dacă la o persoană normală, în organism se găsesc în jur de 1,2 g acid uric, la un bolnav cu gută fără tofi valoarea este de 4 g, iar la un bolnav cu gută cu tofi valoarea poate depăşi 30 g.

TABELUL III

Solubilitatea uratului în funcţie de temperatură (în prezenţa a 140 mMNa$^+$)

Temperatura °C	*Concentraţie maximă de urat solubil (mg/dl)*
37	6,8
35	6,0
30	4,5
25	3,3
20	2,5
15	1,8
10	1,2

Fiind un acid slab, acidul uric se găseşte în lichidele organismului în stare ionizată în funcţie de pH: astfel la pH acid, acidul uric este componenta dominantă, iar la un pH neutru sau uşor alcalin, uratul este componenta dominantă. Aceasta face ca depunerile tisulare (pH = 7,4) să fie sub formă de urat de sodiu, deoarece sodiul este ionul cu concentraţia cea mai mare în mediu extracelular, iar precipitările urinare (pH = 5) să fie sub formă de cristale de acid uric. În plasmă, în mod normal, acidul uric se găseşte sub formă de urat, cu o concentraţie ce reprezintă limita solubilităţii peste care, în funcţie de temperatură, acidul uric cristalizează. În acest context cantitatea maximă de acid uric ce poate fi menţinută în stare solubilă în lichidele organismului la pH = 7,4 şi t° = 37°C, corespunde unei concentraţii serice de urat de 7 mg%.

TABLOU CLINIC

Se consideră că în evoluţia sa naturală guta trece prin patru stadii: 1) hiperuricemie asimptomatică; 2) artrită acută gutoasă; 3) perioada intercritică şi 4) gută cronică tofacee. De menţionat că nefropatia urică şi litiaza urinară pot apărea oricând în evoluţia bolii.

1. **Hiperuricemia asimptomatică** este stadiul iniţial al bolii caracterizat numai prin prezenţa hiperuricemiei şi/sau hiperuricozuriei, în absenţa altor semne clinice (litiază, artrită, tofi).

Apariţia primului atac de gută după perioade variabile de 10-30 ani de hiperuricemie asimptomatică depinde de valoarea hiperuricemiei şi durata ei.

2. **Artrita acută gutoasă** se manifestă mai frecvent la bărbatul adult în a 5-a - a 6-a decadă de viaţă şi prezintă elemente caracteristice care permit un diagnostic clinic aproape sigur.

Artrita acută gutoasă este *prima manifestare a gutei* care încheie perioada de hiperuricemie asimptomatică, fiind *iniţial monoarticulară* cu puţine semne sistemice şi *ulterior*, relativ frecvent, *poliarticulară*. Se consideră că proporţii variabile de pacienţi (3-14%) pot avea de la debut artrită acută gutoasă cu caracter poliarticular. La marea majoritate a pacienţilor atacul acut gutos apare exploziv, în plină stare de sănătate, de obicei noaptea, trezind bolnavul prin intensitatea durerii articulare. În câteva ore, articulaţia se înroşeşte, se încălzeşte şi se tumefiază, simulând existenţa unei infecţii prin aspectul pseudoflegmonos. Uneori apar şi semne sistemice care includ febră, leucocitoză şi creşterea vitezei de sedimentare a hematiilor. Adesea, atacul acut gutos este precedat de unele evenimente specifice cum sunt: traumatisme, intervenţii chirurgicale, ingestie de medicamente, alcool etc. Unii bolnavi pot prezenta înaintea primului atac gutos numeroase accese minore reprezentate de episoade cu senzaţie de arsură, durere surdă şi parestezii la nivelul articulaţiei ce va suferi atacul iniţial.

În *debutul monoarticular* (85-90% din cazuri), articulaţia cel mai frecvent afectată este articulaţia metatarsofalangiană a halucelui, dând forma de boală cunoscută clasic sub numele de podagră.

În ordine descrescătoare a frecvenţei, primul atac gutos se mai poate produce la gleznă, călcâi, genunchi, pumn, degetele mâinii şi cot. Această ordine se datoreşte temperaturilor mai scăzute în articulaţiile periferice. Astfel, temperatura în articulaţia genunchiului este de 32°C, în cea a gleznei este de 29°C, iar în cea metatarsofalangiană a halucelui este şi mai scăzută, condiţie ce creşte precipitarea acidului uric sub formă de urat de sodiu. În plus, articulaţia halucelui este suspusă în timpul mersului unui stres presional mai mare în comparaţie cu celelalte articulaţii. Articulaţiile mai calde cum sunt cele acoperite de muşchi (umăr, şold) prezintă rar artrite acute gutoase.

Evoluţia ulterioară a artritei acute gutoase este variabilă. După o perioadă de câteva ore până la câteva zile fenomenele inflamatoare şi dureroase regresează şi bolnavul este recuperat integral, lăsând pielea de pe suprafaţa articulaţiei afectate descuamată. Iniţial artrita acută gutoasă este un fenomen autolimitat, urmând ca atacurile ulterioare să fie mai persistente, pe perioade de câteva săptămâni.

Mecanismul patogenic al artritei acute gutoase nu este pe deplin lămurit. Sunt discutate două ipoteze: una consideră că hiperuricemia îndelungată induce formarea de mici tofi gutoşi în sinovială, iar cealaltă subliniază afinitatea foarte mare a uraţilor faţă de proteoglicanii cartilajului. Un traumatism

minim în primul caz sau o creştere a turn-overului proteoglicanilor în cel de al doilea caz duc la eliberarea de microcristale libere în cavitatea articulară care induc un proces de inflamaţie acută.

3. **Perioada intercritică.** Perioada asimptomatică dintre atacurile de gută se numeşte perioada intercritică. Ea este variabilă ca durată; se apreciază că aproximativ 2/3 dintre pacienţi prezintă un al 2-lea atac acut în primul an de boală, pe când aproximativ 7% nu vor mai prezenta niciodată un al 2-lea atac acut gutos.

Atacurile acute gutoase ulterioare pot fi poliarticulare cu prindere preferenţială a articulaţiilor membrelor inferioare cu afectări şi ale burselor sinoviale şi ale tendoanelor, mai ales a bursei olecraniene şi a tendonului lui Ahile. Când frecvenţa lor este crescută, recuperarea bolnavilor între crize nu mai este completă, bolnavul fiind într-o fază de gută cronică.

Rareori este posibil ca evoluţia ulterioară a primului atac gutos să fie cronică, cu apariţie de tofi.

4. **Guta cronică tofacee.** Acumularea progresivă de acid uric în organism duce la depuneri tisulare de urat monosodic monohidrat sub formă de *tofi gutoşi*. Intervalul de timp scurs de la primul atac de gută până la apariţia tofilor este în medie de 10-11 ani de evoluţie a bolii la pacienţii fără tratament. Incidenţa tofilor a scăzut considerabil în condiţiile tratamentului actual. Factorii principali ai depunerii tisulare de urat sunt durata lungă şi concentraţia serică ridicată a acidului uric. Aglomerările de cristale au o aşezare radiară şi induc o reacţie inflamatorie cu acumulare de celule mononucleare, celule epitelioide şi celule gigante dispuse radiar (tof gutos).

Structurile bogate în proteoglicani au o susceptibilitate mai mare de a dezvolta tofi, dată fiind afinitatea lor mare pentru uratul de sodiu. *Locurile de elecţie ale tofilor* sunt: cartilajul, epifiza osoasă, sinoviala, tecile tendinoase, tegumentul (derm), interstiţiul renal. Localizarea clasică este la nivelul helixului pavilionului urechii (mai rar a antehelixului), la degete, mână, genunchi, picioare, bursa oleocraniană, tendonul lui Ahile, suprafaţa ulnară a antebraţului. Rareori apar depuneri în limbă, epiglotă, corzi vocale, cartilajul aritenoid, aortă, valva mitrală sau aortică. Niciodată nu sunt afectate ficatul, splina, plămânul sau sistemul nervos central. Depunerea tisulară are o evoluţie insidioasă şi nedureroasă, dezvoltând o reacţie inflamatorie mult inferioară ca intensitate celei articulare.

Dezvoltarea tofului gutos în cartilajul articular duce la degenerarea acestuia, la proliferarea sinovială, uneori cu formare de panus (răspuns nespecific la stimuli inflamatori) ce amplifică distrucţia cartilajului şi a osului subcondral producând eroziuni marginale. Alterarea structurilor articulare şi periarticulare şi dezvoltarea tofilor mari subcutani periarticulari deformează articulaţia, limitând mişcările fiziologice datorită anchilozei fibroase sau osoase şi a proliferării osului marginal. Pielea ce acoperă tofii superficiali este în tensiune, se poate ulcera, permiţând scurgerea unei substanţe albe, păstoase, compusă din cristale de urat de sodiu. Aceste leziuni se infectează foarte rar.

Tofii gutoşi pot fi cu uşurinţă confundaţi cu noduli reumatoizi sau cu alte tipuri de noduli subcutani.

Nefropatia urică. La bolnavii cu gută se pot întâlni 2 tipuri de afectare renală: nefropatia cronică cu uraţi şi nefropatia acută cu acid uric.

1. Nefropatia cronică cu uraţi este prezentă la toţi bolnavii cu gută, de intensitate medie, dar cu evoluţie progresivă. Insuficienţa renală cronică consecutivă este cauza morţii la 20% dintre bolnavi.

Nefropatia cu uraţi se caracterizează prin prezenţa în interstiţiul renal de cristale de urat de sodiu, ce induc o reacţie inflamatorie cu celule gigante. Primele leziuni ce se produc sunt ale epiteliului tubular ale ansei Henle şi ale interstiţiului vecin. În glomerul se produc hialinizări şi hipertrofie intimală, iar arteriolele suferă o hipertrofie a mediei.

Afectarea renală se manifestă prin scăderea capacităţii de concentrare urinară (izostenurie), proteinurie medie, uneori intermitentă şi hipertensiune arterială, care accelerează evoluţia suferinţei spre insuficienţa renală cronică.

2. Nefropatia acută cu acid uric (obstructivă) apare în condiţiile unei supraproducţii brutale de acid uric, cu nivel seric în jur de 20 mg/dl, ca în cazul leucemiilor, limfoamelor etc. supuse unei chimioterapii agresive. În aceste condiţii, excreţia de acid uric, produsul final al metabolismului purinelor, creşte de 3-4 ori, precipitând în tubii colectori şi pelvisul renal cu blocarea fluxului urinar şi ulterior dilatări ale tubilor contorţi proximali. În aceste condiţii se poate instala insuficienţa renală cu eliminări crescute de acid uric urinar. Raportul acid uric urinar/creatinină urinară depăşeşte 1, spre deosebire de alte tipuri de insuficienţă renală acută unde acest raport este de 0,4 ± 0,3.

Litiaza urinară. În guta primară incidenţa litiazei urinare este de 20% şi de 1 000 de ori mai mare ca în populaţia generală. La 1/3 dintre bolnavi, ea poate preceda primul atac de gută cu până la 10 ani şi poate apărea mai ales când pentru perioade lungi de timp există hiperuricemie (peste 12-13 mg%), şi uricozurie marcată (peste 1 100 mg/24 ore). În guta secundară incidenţa litiazei urinare este de 42%.

Elementele determinante ale genezei litiazei urinare urice sunt o concentraţie urinară crescută de acid uric, prin excreţie excedentară, şi o valoare crescută a acidităţii urinare (pH mic). Aciditatea urinară cu un pH frecvent sub valorile normale se explică la unii bolnavi printr-un defect de sinteză tubulară a amoniacului, condiţie în care solubilitatea acidului uric scade. Astfel, la pH = 7,4, 98% din acidul uric este ionizat şi se află ca urat. La pH = 5, 85% din acidul uric este neionizat, aşa că la acest pH şi la temperatura de 37°C, numai 15 mg de acid uric sunt solubile în urină. Creşterea pH-ului la 7 şi 8 induce o mărire a solubilităţii de 100 şi respectiv 1 000 ori.

În majoritatea cazurilor (85%), calculii sunt formaţi numai din acid uric şi sunt radiotransparenţi. În cazul litiazelor de compoziţie mixtă, prezenţa dominantă a fosfaţilor prin alcalinitatea pe care o induce urinei, face ca acidul uric, atunci când există, să fie prezent în forma sa ionizată (urat mono-

hidrat monosodic). Expresia clinică comună a litiazei urinare este colica renoureterală.

Condiţii asociate. Dintre condiţiile asociate, *obezitatea* pare să joace un rol favorizant în geneza hiperuricemiei, 70% dintre bolnavii cu gută având o depăşire a greutăţii ideale cu 15%. La obezi s-a constatat o creştere a producţiei şi o scădere a excreţiei de acid uric.

Ateroscleroza şi *hipertensiunea arterială* se corelează mai bine cu obezitatea şi sunt în relaţie statistic neconcludentă cu hiperuricemia, mai ales dacă se elimină situaţia insuficienţei renale cronice.

Dintre bolnavii cu gută 60% au şi *hipertrigliceridemie*, iar 80% dintre cei cu hipertrigliceridemie au valori serice ridicate de acid uric. Relaţia între cele două stări nu este clară.

DIAGNOSTICUL GUTEI

I. **Diagnostic clinic.** Principalele elemente clinice ale diagnosticului pozitiv de gută sunt:

– monoartrita acută cu debut brusc, cel mai frecvent la articulaţia metatarso-falangiană a halucelui;

– apariţia mai ales la bărbat în a 4-a - a 5-a decadă sau la femeie după menopauză (pacient obez sau pletoric);

– febra (deseori);

– declanşarea artritei produsă de exces de alimente, băuturi alcoolice, stres, intervenţie chirurgicală;

– prezenţa de tofi gutoşi sau calculi renali;

– răspuns terapeutic favorabil la colchicină.

Elementele diagnosticului clinic nu sunt totdeauna prezente.

II. **Diagnostic de laborator.** Supoziţia clinică de gută trebuie susţinută de explorări de laborator; esenţiale sunt dozările nivelului sanguin ale acidului uric şi examenul radiologic.

1. *Examenele sanguine* detectează frecvent hiperuricemie, dar la 10% dintre bolnavi primul atac se poate însoţi de un nivel normal al acidului uric şi, uneori, după primul atac, nivelul sanguin de acid uric poate să fie sub normal. În acest context, o valoare normală a acidului uric seric nu exclude guta. Uneori atacul acut de gută se însoţeşte de variaţiile brutale în nivelul seric al acidului uric, hiperleucocitoză şi o creştere moderată a VSH-ului.

2. *Examenul de urină* evidenţiază cristale de acid uric şi frecvent albuminurie în cantităţi reduse. Este necesară determinarea uricozuriei care ajută la stabilirea tipului normosecretor sau suprasecretor, identificarea tipului servind la adaptarea atitudinii terapeutice. Foarte frecvent densitatea urinii, măsurată la emisiuni spontane sau la proba de concentraţie, arată hipostenurie sau izostenurie atestând suferinţa tubulară.

3. *Examenul lichidului sinovial* relevă un lichid gălbui sau uşor lăptos, tulbure, cu cheag de mucină friabil, cu vâscozitate scăzută, cu leucocite

<50 000/mm^3, dintre care 60-70% polimorfonucleare (normal >200 leucocite/mm^3, dintre care 25% polimorfonucleare). La microscopia cu lumină polarizată se pot evidenţia cristale aciculare de urat de sodiu cu birefringenţă negativă, fie în interiorul leucocitelor, fie libere în lichidul sinovial.

4. *Examenul radiografic* osteoarticular este negativ la începutul suferinţei, leziunile osoase apărând târziu în evoluţia bolii, dar înainte de apariţia tofilor subcutani. Primele modificări radiografice arată tumefierea reversibilă a ţesuturilor moi adiacente articulaţiei implicate într-un atac acut gutos. Odată cu cronicizarea bolii, examenul radiografic arată fie eroziuni intraarticulare, localizate în special pe marginea medială a oaselor articulaţiei tarso-metatarsiană a degetului I, fie eroziuni extraarticulare afectând cortexul oaselor, cu o fină peliculă osoasă periferică rezultată prin bombarea cortexului erodat, dând un aspect caracteristic de „os suflat". Ele se pot vedea în asociere cu mase calcificate lobulate în ţesuturile moi ce reprezintă tofi subcutani calcificaţi. Aceste eroziuni pot prezenta scleroză subcondrală şi osteofitoză marginală cu semn de reacţie osoasă proliferativă. Integritatea spaţiului articular este păstrată până în stadiile tardive ale bolii, iar osteoporoza secundară este o caracteristică foarte rară a leziunilor osoase gutoase.

III. **Diagnosticul diferenţial.** Prin caracterele sale clinice atacul acut gutos şi guta cronică tofacee pot fi confundate cu o serie de alte suferinţe reumatice. Cele mai frecvente confuzii sunt făcute cu pseudoguta, poliartrita reumatoidă, artrozele reactivate, artrita psoriazică şi artrita sarcoidotică.

1. *Pseudoguta* este o artrită indusă de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat care, prin interesarea în special a genunchilor, prin existenţa uneori a unor valori serice ridicate de acid uric şi prin beneficiul obţinut de terapia cu colchicină, poate fi confundată cu guta. Diferenţierea este făcută datorită predilecţiei, în pseudogută, pentru articulaţii mari (genunchi, şold, umăr), cu afectarea foarte rară a articulaţiilor mici ale membrelor. Tranşarea diagnosticului o oferă examenul lichidului sinovial şi examenul radiografic. Prezenţa în lichidul sinovial a cristalelor rombice de pirofosfat de calciu rezistente la tratamentul cu uricază ce dau birefringenţă pozitivă, caracterizează pseudoguta, pe când existenţa cristalelor aciculare de acid uric sensibile la tratamentul cu uricază ce dau birefringenţă negativă, caracterizează guta. Examenul radiografic caracteristic pseudogutei detectează calcificări lineare, orizontale în meniscurile fibrocartilaginoase ale genunchilor.

2. *Poliartrita reumatoidă* la debut se poate confunda cu un atac acut de gută, mai ales în forma de gută poliarticulară, cu interesarea mai multor articulaţii mici ale membrelor. Anamneza, evoluţia clinică, valorile serice ale acidului uric şi determinarea factorului reumatoid pot orienta diagnosticul. Nodulii reumatoizi pot fi confundaţi cu tofii gutoşi subcutani. De obicei, nodulii reumatoizi situaţi la cot sunt plasaţi la câţiva centimetri sub olecran, pe când tofii gutoşi sunt localizaţi în bursa olecraniană. Zonele necrozate ale nodulilor reumatoizi au o coloraţie galbenă datorită pigmenţilor lipocromi şi a lipidelor existente în materialul necrotic, pe când tofii gutoşi ulceraţi lasă să se scurgă un material păstos, alb, cretos.

3. *Artrozele reactivate* când sunt localizate la articulaţiile mici ale membrelor şi în special la articulaţia metatarso-falangiană a primului deget creează puternice confuzii cu guta. Aspectul clinic al artritei gutoase şi examenele biologice specifice orientează diagnosticul.

4. *Artrita psoriazică* atunci când interesează articulaţiile interfalangiene distale şi când se însoţeşte de hiperuricemie, datorită turnoverului accelerat al purinelor caracterisc psoriazisului, poate fi confundată cu guta, mai ales că este seronegativă şi nu prezintă noduli reumatoizi. Diferenţierea o face examenul clinic care descoperă leziunile psoriazice. Ocazional cele două afecţiuni pot coexista.

5. *Artrita sarcoidotică* poate avea debut foarte asemănător gutei cu debut brutal, hiperuricemie frecventă şi răspuns favorabil la colchicină. Contextul general al suferinţei cu interesarea altor organe şi sisteme, alături de stigmatele biologice sugestive, orientează diagnosticul spre sarcoidoză.

Pentru diagnosticul de gută un aport substanţial îl poate oferi terapia de probă cu colchicină în cazuri litigioase de diagnostic diferenţial. De asemenea, trebuie avut în vedere faptul că terapia cu aspirină, în doze mici, poate duce la creşteri ale acidului uric şi poate crea un fals suport pentru diagnosticul de gută.

TRATAMENT

Guta, boală cu substrat pur metabolic, necesită tratament toată viaţa, vizând trei elemente majore: 1) inflamaţia acută articulară dezvoltată în timpul atacului de gută; 2) fondul hiperuricemic şi condiţiile favorizante; 3) complicaţiile renale şi guta cronică.

I. **Tratamentul atacului acut de gută.** Articulaţia afectată trebuie pusă în repaus şi medicaţia trebuie instituită cât mai precoce, fără întreruperea terapiei de fond a hiperuricemiei. Eficacitatea terapiei specifice se observă în 48 de ore şi nerezolvarea atacului în acest interval ridică posibilitatea existenţei unui alt diagnostic pozitiv. Se pot utiliza mai multe tipuri de medicamente, dar colchicina este medicamentul de elecţie.

Colchicina se administrează în priză orală iniţială de 1 mg (1 tb.), apoi câte 0,5 mg (1/2 tb.) din oră în oră sau 1 mg la 2 ore până la regresia fenomenelor articulare sau apariţia semnelor de toxicitate digestivă (greaţă, vărsături, diaree întâlnite la 50-80% dintre bolnavi). Doza maximă este de 6 mg/24 ore. Cu cât tratamentul este instituit mai precoce, cu atât răspunsul favorabil ese mai rapid. Administrarea colchicinei i.v. este preferabilă la subiecţi cu diagnostic cert de gută, deoarece incidenţa efectelor adverse este mult redusă, iar acţiunea este mai promptă. Dacă doza iniţială de 2 mg i.v. (1 fiolă) nu este urmată de efecte net favorabile, ea se mai poate suplimenta cu 1 mg i.v. (1/2 fiolă) la 6 ore până la o doză totală de 4-5 mg/24 ore. Medicamentul trebuie diluat în ser fiziologic şi administrat strict i.v. deoarece poate produce necroze locale. Se exclud de la administrarea i.v. pacienţi neutropenici, iar dozele trebuie să fie reduse la bolnavii care se găsesc sub

tratament oral. Dacă după o cură nu se obţine un beneficiu semnificativ, schema se poate repeta după 3-4 zile.

Antiinflamatoarele nesteroidiene se folosesc în mod curent în tratamentul atacului acut de gută, cu rezultate remarcabile.

Aspirina este eficace în doze relativ mari (4 g/24 ore), pe când în doze mai mici (sub 2 g/24 ore) este etichetată a fi hiperuricemiantă.

Indometacina se recomandă în doză iniţială de 50-75 mg, urmată de prize de 50 mg la 6 ore, cu doză maximă de 200 mg în prima zi. Dacă este eficace, tratamentul se continuă cu aceeaşi doză a doua zi, pentru ca în ziua a treia prizele să se distanţeze (50 mg × 3/24 ore) şi în ziua a patra să se reducă (25 mg × 3/24 ore). Durata unui ciclu terapeutic al atacului acut este de 7 zile, astfel prevenindu-se recăderile.

Fenilbutazona este eficace în tratamentul atacului acut gutos la 75-90% dintre pacienţi. Priza iniţială este de 200-400 mg, fiind urmată de administrări ulterioare la 6-8 ore de doze de 100-200 mg, fără a se depăşi însă doza totală la 600 mg în prima zi. În următoarele două zile se dau doze totale de 400 mg divizate în patru prize şi apoi în trei prize. Durata tratamentului este de 7 zile.

Oxifenilbutazona se foloseşte după aceeaşi schemă.

Corticoizii în administrare pe cale generală sunt de eficacitate redusă şi recăderile sunt frecvente. Administrarea pe cale locală intraarticulară (Diprofos, Volon) în cazul unei monoartrite sau bursite gutoase permite scăderea dozelor de colchicină şi antiinflamatoare nesteroidiene. ACTH-ul este folosit în atacul acut de gută declanşat de intervenţii chirurgicale, mai ales pe tubul digestiv. Posologia este de 30-40 UI de 2-3 ori/zi i.m. sau i.v. în perfuzie lentă timp de 1-2 zile, apoi reducându-se dozele la 1/2-1/3 din cantitatea şi ritmul iniţial.

Alegerea preparatului utilizat în tratamentul atacului acut de gută impune cunoaşterea exactă a contraindicaţiilor fiecărui medicament, a patologiei asociate şi a toleranţei la aceste droguri rezultate din utilizări anterioare.

II. **Tratamentul hiperuricemiei şi al condiţiilor favorizante** se bazează pe măsuri generale igieno-dietetice şi medicamente hipouricemiante.

Măsurile generale sunt esenţiale pentru îngrijirea pe termen lung a unui pacient cu hiperuricemie. Dintre acestea mai importante sunt:

– suprimarea aportului de alcool: consumul acut creşte uricemia prin intermediul acidului lactic ce interferă cu secreţia tubulară, iar consumul cronic produce creşterea sintezei purinelor;

– reducerea sau suprimarea aportului de purine: alimente foarte bogate în purine – 150-1000 mg/100 g: momiţe, sardele, extracte de carne; alimente cu cantitate ridicată de purine – 75-100 mg/100 g: carne de viţel, carne de curcan, gâscă şi potârniche, vânat, moluşte, ficat, rinichi; alimente cu cantitate foarte redusă de purine: produse din făină, ou, grăsimi, produse lactate, dulciuri, vegetale, fructe. Prepararea prin fierbere a cărnii face ca aceasta să piardă 50% din conţinutul în purine;

– restrângerea aportului de proteine (70-80 g/zi) cu scăderea ratei de producere a purinelor endogene;

– controlul hipertrigliceridemiei prin reducerea excesului ponderal şi eventual tratament medicamentos (clofibrat 2 g/zi, acid nicotinic 1,5-3 g/zi);

– controlul hipertensiunii arteriale, cu evitarea diureticelor tiazidice cunoscute a creşte hiperuricemia.

Medicamentele hipouricemiante acţionează fie prin creşterea excreţiei de acid uric, fie prin reducerea sintezei sale.

1. *Medicamente care cresc excreţia de acid uric* (uricozurice) au câteva elemente comune:

– sunt indicate în situaţii cu eliminări urinare de acid uric sub 700 mg/ 24 ore (normosecretor) şi în funcţie de *clearance*-ul la creatinină;

– activitatea lor este deprimată de salicilaţi în doze mici şi de saluretice;

– pot predispune la dezvoltarea litiazei urinare;

– pot produce un acces acut gutos la pacienţi cu tofi gutoşi, prin mobilizarea acidului uric din depozitele tisulare.

Dintre medicamentele uricozurice, în folosire curentă sunt:

Probenecidul inhibă resorbţia tubulară de acid uric prin mecanism de competiţie, crescându-i concentraţia urinară. Doza medie zilnică este de 0,5-1 g, până la 3 g, administrat în 2-4 prize pe zi (T1/2 dependent de doză este de 6-12 ore). După o doză terapeutică valoarea uricozuriei poate creşte cu 50%.

Sulfinpirazona (Anturanul) este un derivat de fenilbutazonă cu capacitate uricozurică de 4-6 ori mai mare ca a probenecidului. Posologia este progresivă pentru evitarea consecinţelor unui debaclu de acid uric: se începe cu 50 mg × 2/zi timp de 3-4 zile, apoi 100 mg × 2/zi şi doza se creşte cu 100 mg pe săptămână până se ajunge la nivelul seric dorit de acid uric, fără a se depăşi doza totală de 400 mg/zi administrat în 3-4 prize. Sulfinpirazona are şi efecte antiagregante plachetare prin inhibiţia sintezei trombocitare de prostaglandină.

Benziodaronul şi *Benzbromaronul* sunt uricozurice mai rar folosite în tratamentul hiperuricemiei.

2. *Medicamente care reduc sinteza de acid uric* sunt mai eficace decât uricozuricele.

Alopurinolul (Ziloric, Mirurit) inhibă xantinoxidaza, enzimă ce intervine în treptele finale pe calea metabolică a purinelor. Drogul este indicat în situaţii cu eliminări urinare de acid uric peste 700 mg/zi, nefrolitiază şi gută cronică tofacee. Doza zilnică de 200-300 mg/zi se administrează în priză unică, datorită T1/2 prelungit al produşilor de metabolism al alopurinolului cu efect similar asupra xantinoxidazei. Efectele favorabile asupra nivelului seric şi urinar de acid uric sunt vizibile la 1-2 zile şi sunt maxime la 4-14 zile. Alopurinolul accentuează efectele anticoagulantelor şi are interrelaţii medicamentoase cu mercaptopurina şi azatioprina, cărora le prelungeşte T1/2.

3. *Uricaza*. În administrare i.v. produce o reducere serică tranzitorie de acid uric, dar dezvoltă rapid anticorpi, ceea ce-i diminuă mult eficienţa şi utilizarea.

Tratamentul hiperuricemiei trebuie făcut toată viaţa şi scopul lui este de menţinere a nivelului seric de acid uric în jur de 6 mg/dl.

III. **Tratamentul complicaţiilor renale şi al gutei cronice.** *Tratamentul complicaţiilor renale.* Nefropatia urică se previne prin menţinerea în stare solubilă a acidului uric urinar. Aceasta se realizează prin alcalinizarea urinii (bicarbonat de sodiu 2-3 g/zi) asociat sau nu cu acetazolamidă (750-1 000 mg/zi) şi administrarea de lichide (2-3 l/zi). În situaţia unui debaclu de acid uric este utilă menţinerea unei diureze la valori ridicate, prin administrare de furosemid asociat cu medicamente care reduc sinteza de acid uric. Litiaza urinară se tratează similar.

Tratamentul gutei cronice tofacee se face pe aceleaşi principii, în care asocierea medicamentoasă de colchicină plus alopurinol, plus uricozurice se prezintă ca modalitate terapeutică principală asociată cu dietă corespunzătoare şi aport lichidian. Terapia chirurgicală este recomandată când tofii gutoşi produc compresiuni sau afectează mecanic funcţia unor articulaţii.

EVOLUŢIE. PROGNOSTIC

Evoluţia şi prognosticul gutei sunt variabile în funcţie de forma clinică de boală. Guta primară caracterizată prin hiperproducţie de acid uric, prin accelerarea ratei căii metabolice a nucleotidelor purinice are un prognostic nefavorabil, pacienţii prezentând la vârstă tânără hiperuricemie cu hiperuricozurie, nefrolitiază cu calculi de acid uric şi evoluţie spre uropatie obstructivă şi insuficienţă renală. Guta secundară caracterizată fie prin turn-over crescut al acizilor nucleici, fie prin defect al excreţiei renale a acidului uric, prezintă un prognostic mai bun legat de afecţiunea de bază şi de terapia corectă preventivă a cristalizării acidului uric în tubii colectori şi pelvisul renal. Având drept caracteristică biochimică constantă hiperuricemia, guta apare la persoane care prezintă şi alte tulburări de metabolism cum sunt: obezitatea, hipertrigliceridemia şi diabetul zaharat, impunând tratamentul anomaliei metabolice pe tot cursul vieţii. Speranţa de viaţă a pacienţilor cu gută nu este afectată prin boala „per se“, ci numai prin condiţiile asociate care cresc morbiditatea şi mortalitatea în populaţia respectivă.

PSEUDOGUTA

Pseudoguta este un alt tip de artrită indusă de microcristale, identificată recent, urmarea depunerii intraarticulare de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat. Incidenţa ei este apreciată la jumătate din cea a gutei. Pseudoguta apare cu precădere la vârste înaintate, este diagnosticată la 25% dintre subiecţii de peste 90 de ani şi este în strânsă interrelaţie cu boala artrozică.

Fiziopatologie. Patogenia pseudogutei este considerată a fi determinată de un viciu apărut în metabolismul pirofosfaţilor. Producerea excesivă de pirofosfaţi în ţesuturi articulare, conduce la depunerea lor sub formă de cris-

tale a unei săruri de calciu. Depunerile iniţiale se fac circular, în jurul condrocitelor, depunerile ulterioare producând necroza lor. Prezenţa cristalelor de pirofosfat de calciu dihidrat în articulaţie, rezultată prin descuamare de pe cartilaj, induce o reacţie inflamatorie; aceasta este de intensitate mai mică decât cea produsă prin cristalele de urat monosodic monohidrat, deoarece cristalele de pirofosfat sunt mai greu fagocitate de leucocitele polimorfonucleare. Prezenţa pirofosfatului de calciu în cartilaj îi afectează elasticitatea şi supleţea, dându-i rigiditate în timpul mişcărilor. Articulaţiile cel mai frecvent afectate sunt cele cu cantitate mare de cartilaj articular; pot fi de asemenea afectate şi ligamentele, mai ales ligamentele încrucişate ale genunchilor. Cristalele de pirofosfat de calciu nu se depun niciodată în organele parenchimatoase.

Caractere clinice. Semnele clinice sunt rezultatul asocierii în proporţii variate ale suferinţei inflamatorii acute sau cronice cu cele date de leziunile degenerative ale cartilajului. În prezent, se descriu 5 modalităţi majore de expresie clinică a bolii.

Tipul A (25%) este *pseudogutos*, cu atacuri articulare acute sau subacute, fără deformări articulare, interesând genunchii (condrocalcinoză), articulaţiile radiocarpiene şi metacarpofalangiene, şold, umăr, coate, glezne şi asociind uneori şi hiperuricemie.

Tipul B (5%) este *pseudoreumatoid*, cu redoare matinală, tumefacţie articulară, îngroşare sinovială, evoluţie prelungită; uneori se asociază şi factor reumatoid în ser în titru mic.

Tipul C (25%) este *pseudoartrozic cu atacuri acute* repetate.

Tipul D (25%) este *pseudoartrozic, fără atacuri acute*, prezentând degenerare progresivă a cartilajului articular.

Tipul E (20%) nu are semne clinice, ci numai stigmate biologice.

Pseudoguta se asociază cu o serie de alte boli, cum sunt: boala artrozică, diabetul zaharat, hiperparatiroidismul, hemocromatoza, boala Paget.

Diagnosticul pozitiv. Diagnosticul pozitiv de pseudogută se susţine, în afara datelor clinice, pe câteva investigaţii paraclinice:

1. *Examenul radiologic* evidenţiază depuneri abundente de cristale radioopace în structurile fibrocartilaginoase (aspect punctiform şi/sau liniar), în cartilajul hialin (aspect liniar), în ligamente şi capsula articulară. Un alt element radiografic observat uneori este reprezentat de dezvoltarea de chisturi osoase în platoul tibial.

2. *Examenul lichidului sinovial* arată caractere inflamatorii, cu număr mare de leucocite (20 000 elemente/mm^3), cu vâscozitate scăzută şi cristale neregulate sau rombice de pirofosfat de calciu dihidrat; cristalele dau o birefringenţă pozitivă slabă în lumină polarizată şi sunt vizibile atât libere cât şi în interiorul leucocitelor polimorfonucleare.

3. *Puncţia-biopsie sinovială* relevă aglomerări de cristale în celulele sinoviale sau prezenţa de cristale izolate, fiind un element util de diagnostic.

Diagnostic diferenţial. Atacul acut de pseudogută trebuie diferenţiat de atacul acut de gută şi de artrita septică. Prezenţa de cristale de pirofosfat

de calciu dihidrat în lichidul sinovial sau membrana sinovială şi prezenţa calcificărilor liniare observate la examenul radiografic în zonele de proiecţie cartilaginoasă, sunt patognomonice şi exclud cu uşurinţă orice altă entitate clinică.

Tratament. Aspirarea lichidului sinovial şi injectarea unui hormon corticosteroid intraarticular aduce ameliorări evidente. Atacul acut pseudogutos se poate trata cu fenilbutazonă (600-800 mg/24 ore în 3-4 prize) sau indometacină (75-150 mg/24 ore în 2-3 prize) în cure de 10-14 zile. În situaţia de contraindicaţie a acestor medicamente se recomandă tratamentul cu colchicină după schema atacului acut gutos.

Prognostic. Tipul de prezentare clinică a bolii determină prognosticul suferinţei. Astfel, tipul C pseudoartrozic, cu atacuri acute, are un prognostic mai sever, pe când tipul E, fără semne clinice, are un prognostic mai favorabil.

BOALA PRIN DEPUNERI DE CRISTALE DE APATITĂ

Boala prin depuneri de cristale de apatită este o artrită indusă de microcristale, rezultat al depunerii tisulare periarticulare sau intraarticulare de cristale de hidroxiapatită.

Expresia clinică a bolii este fie a unei periartrite, fie a unei artrite cu evoluţie acută sau cronică. Periartrita interesează cel mai frecvent umărul, marele trohanter femural, cotul, articulaţia radiocarpiană, degetele, genunchiul. Artrita se aseamănă cu atacul acut de gută, interesând mai ales degetele, articulaţia radiocarpiană, genunchiul şi şoldul. Uneori, artritele au caracter eroziv: astfel, forma erozivă a artritei umărului induse de cristale de hidroxiapatită defineşte o entitate denumită „umărul Milwaukee".

Diagnosticul pozitiv se stabileşte pe analiza lichidului sinovial, cristalele de apatită dând ca şi cristalele de pirofosfat de calciu dihidrat o birefringenţă slab pozitivă. Confirmarea diagnosticului se face pe baza altor metode mai puţin utilizate în practica clinică (microscopie electronică, difracţie cu raze X, spectroscopoie în infraroşu). Examenul radiologic arată depuneri radioopace periarticular şi/sau intraarticular.

Boala prin depuneri de cristale de apatită se asociază frecvent cu sclerodermia şi dermatomiozita, putând apărea şi la bolnavii dializaţi pentru insuficienţă renală.

Tratamentul bolii constă în infiltraţii locale cu preparate cortizonice în forma cu periartrită şi antiinflamatorii nesteroidiene în forma cu artrite. Eliminarea chirurgicală a cristalelor sau prin aspiraţie din depozitele periarticulare poate fi urmată de vindecări durabile.

BOALA PRIN DEPUNERI DE CRISTALE DE OXALAT DE CALCIU

Boala prin depuneri de cristale de oxalat de calciu este un tip foarte rar de artrită indusă de microcristale. Depozitele de oxalat de calciu pot

apărea în articulaţii, dar şi în alte ţesuturi, la pacienţii cu insuficienţă renală care sunt supuşi unor programe de hemodializă cronică sau dializă peritoneală. Prezenţa cristalelor de oxalat de calciu intraarticulare produce artrite cu evoluţie acută sau cronică. Examenul radiologic evidenţiază calcificări intraarticulare şi ale ţesuturilor moi. Diagnosticul se face pe identificarea cristalelor bipiramidale cu birefringenţă slab pozitivă în lumina polarizată. Coloraţia cu roşu de alizarină este un test screening pentru toate cristalele care conţin calciu fără a putea diferenţia precis cristalele de oxalat de calciu faţă de cele de pirofosfat de calciu dihidrat sau hidroxiapatită. Boala poate prezenta şi mase de oxalaţi cu localizare vertebrală care pot produce compresie medulară.

Tratamentul bolii se face în mod similar cu al altor artrite induse de microcristale. Se consideră că vitamina C potenţează depunerea articulară şi tisulară de oxalat şi de aceea ea trebuie evitată în contextul clinic descris anterior.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BROWER A.C., FLEMMING D.J. – Arthritis in Black and White – 2nd Ed. W.B. Saunders Company, 1997.

COHEN M.G., EMMERSON B.T. – Gout – în „Rheumatology" – Klippel, Dieppe (Ed), Mosby Ed., 1994, p. 12.1.

JANSON R.W. – Gout – în „Rheumatology Secrets" – West S.G. (Ed), Hanley & Belfus Inc. Ed., Mosby Ed., 1996.

KELLEY W.N., WORTMANN R.L. – Gout and Hyperuricemia – în „Textbook of Rheumatology" – 5th Ed. Kelley, Harris, Ruddy, Sledge (Ed), W.B. Saunders Company Ed. 1977.

McCARTY D.J. – Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease – in „Primer on the Rheumatic Disease" 10th Ed. – Schumacher, Klippel, Koopman (Ed), Arthritis Foundation, 1993, p. 219.

POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie – ediţia a III-a actualizată şi adăugită, Ed. Tehnică, 1997.

CAPITOLUL XXXV

BOALA ARTROZICĂ

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**,
Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**, Dr. **ANDRA BĂLĂNESCU**

Definiţie 783
Epidemiologie 783
Etiologie 783
Patogenie. Patologie 785
Tablou clinic 787
Explorarea paraclinică 788
Localizarea leziunilor 789
Tratament 793
Bibliografie selectivă 794

Definiţie. Boala artrozică (osteoartroza, osteoartrita sau artrita hipertrofică) este o boală degenerativă a cartilajului articular, caracterizată prin degradarea cartilajului asociată cu reacţia hipertrofică a osului subcondral şi reacţii variate ale celorlalte structuri articulare. Este localizată frecvent la nivelul articulaţiilor diartrodiale, mobile, care prezintă cartilajul articular ca un element structural important al articulaţiei alături de sinovie, os subcondral, capsulă, menisc; boala evoluează în final spre impotenţă funcţională articulară.

Epidemiologie. Boala artrozică este cea mai frecventă suferinţă reumatică simptomatică. Incidenţa ei creşte cu vârsta, maximum fiind între 55 şi 75 ani, şi afectează aproximativ 10% din populaţia de peste 60 ani, femeile fiind mai des interesate decât bărbaţii (F/B=2/1). Sub vârsta de 55 ani, distribuţia bolii este similară la bărbaţi şi la femei. În populaţia vârstnică de peste 65 ani, artroza şoldului este mai frecventă la bărbaţi, pe când artroza articulaţiilor interfalangiene şi a bazei policelui este mai frecventă la femei. Boala artrozică este rară la copil şi adultul tânăr. Modificările radiologice de boală artrozică sunt însă mult mai frecvente (la 80% din persoanele de peste 70 de ani), iar modificări anatomo-patologice la nivelul cartilajului articular apar la toţi decedaţii de peste 65 de ani.

ETIOLOGIE

Etiologia bolii nu este pe deplin cunoscută, dar se etichetează a fi multifactorială. Se iau în consideraţie mai mulţi factori:

I. **Factori intrinseci**. Vârsta şi predispoziţia genetică sunt factorii etiologici intrinseci cei mai importanţi ai bolii artrozice. Vârsta este implicată în etiologia bolii, deoarece degradarea cartilajului caracteristică bolii este considerată un proces normal de îmbătrânire a cartilajului. Predispoziţia genetică este de asemenea implicată în etiologia bolii, existând o agregare familială a bolii pentru anumite localizări: astfel mama unei femei cu artroză a articulaţiilor interfalangiene distale face boala de 2 ori mai frecvent, şi sora face boala de 3 ori mai frecvent decât mama şi sora unei femei sănătoase. Defectul este situat la nivelul genelor care asigură sinteza colagenului.

II. **Factorii extrinseci**. 1. *Stresul mecanic* anormal exercitat pe unitatea de suprafaţă articulară, datorită forţelor mecanice excesive (suprasolicitare articulară repetată prin activităţi sportive sau profesionale, obezitate) sau distribuţiei anormale a forţelor mecanice (anomalii de statică şi mecanică articulară). 2. *Alterările secundare* ale cartilajului articular (traumatice, infecţioase, inflamatorii, metabolice, endocrine, neurologice etc.) constituind alţi factori etiologici extrinseci implicaţi în etiologia bolii. 3. *Alterările primitive* ale cartilajului articular responsabile de incapacitatea lui de a suporta stresul mecanic normal, datorită afectării echilibrului dinamic între condroformare şi condroresorbţie. Astfel, condroformarea este accelerată de STH, T_3, T_4, PTH şi diminuată de antiinflamatorii nesteroidiene, iar condroresorbţia este accelerată de corticosteroizi şi diminuată de acid hialuronic şi arginină.

De menţionat că, depinzând de capacitatea de identificare a acestor factori etiologici, boala artrozică poate fi secundară şi primitivă sau idiopatică (tabelul I).

TABELUL I

Clasificarea etiologică a bolii artrozice

I. **Idiopatică**
  A. *Localizată*
    1) Mâini: noduli Heberden şi Bouchard, artroza interfalangiană erozivă, artroza metacarpofalangiană a degetului I
    2) Picioare: *hallux valgus, hallux rigidus*, artroza talonaviculară, degetul „în ciocan"
    3) Genunghi (gonartroză):
      a. Compartiment medial
      b. Compartiment lateral
      c. Compartiment patelo-femural
    4) Şold (coxartroză): locuri de pierdere a cartilajului
      a. polar (superior)
      b. concentric (axial median)
      c. difuz
    5) Coloana lombară:
      a. discuri intervertebrale – spondiloză
      b. articulaţii apofizeale
      c. ligamente (hiperostoza scheletală idiopatică diseminată)
    6) Alte localizări: umăr, articulaţia temporo-mandibulară, articulaţia carpo-metacarpiană
  B. *Generalizată:* mai mult de 3 din determinările enumerate

TABELUL I (*continuare*)

II. **Secundară**
1) Traumatică (fracturi, contuzii, hemartroze)
2) Infecţioase (germeni piogeni, bacil Koch)
3) Inflamatorii (poliartrita reumatoidă)
4) Metabolice (hemocromatoză, ocronoză, gută, condrocalcinoză)
5) Endocrine (acromegalie, hiperparatiroidism, diabet zaharat, obezitate, hipotiroidism)
6) Neuropatice (articulaţiile Charcot)
7) Trofice (osteonecroze aseptice)
8) Congenitale (displazia epifizeală multiplă, luxaţia congenitală de şold)
9) Alte boli: boala Paget, osteopetroza, osteocondrita

PATOGENIE, PATOLOGIE

Mecanismul patogenic exact de producere a bolii nu este cunoscut, dar observaţiile clinice şi datele experimentale existente oferă o explicaţie patogenică.

I. **Structura şi funcţiile cartilajului articular normal.** Cartilajul articular este un tip de *ţesut conjunctiv* înalt diferenţiat, paucicelular, format din *condrocite* ce secretă *matricea extracelulară.* Aceasta este alcătuită într-o proporţie de 70% din apă. Reziduul uscat are o compoziţie complexă şi conţine:

1. *Proteoglicani*: unitatea de bază este monomerul format dintr-o proteină centrală („core") de care se ataşează prin legături covalente catene lungi de glicozaminoglicani, având greutatea moleculară de 2 milioane daltoni. Cei mai importanţi glicozaminoglicani sunt condroitinsulfatul (care reprezintă 60% din totalul glicozaminoglicanilor), keratansulfatul şi dermatansulfatul. Monomerii de proteoglicani agregă pe filamentele lungi de acid hialuronic prin legături necovalente prin intermediul unei glicoproteine de legătură, formând polimeri cu greutate moleculară de 100 milioane daltoni, cu capacitate hidrofilică mare datorită domeniilor electronegative. Cu vârsta proteina de legătură se clivează şi astfel scade capacitatea de agregare a monomerilor pe acidul hialuronic. Proteoglicanii conferă cartilajului articular compresibilitate şi elasticitate

2. *Colagen* (tip II): format din 3 catene α_1 intens glicozilate, bogate în hidroprolină şi hidroxilizină, formând o reţea cu aşezare ordonată în benzi de colagen dispuse paralel în straturile superficiale, oblic în straturile intermediare şi perpendicular în straturile profunde pentru acroşarea osului subcondral. Această reţea ordonată asigură forma şi rezistenţa cartilajului articular.

3. *Alţi constituenţi*: condronectin, anchorin.

Constituenţii matricei extracelulare au turnoverul variat. Ei sunt degradaţi sub acţiunea unor enzime numite matrix-metalo-proteinaze (MMP) produse de condrocit şi sinoviocit şi existente în mod normal în formă legată de inhibitori specifici. Sinteza şi activitatea lor este influenţată de unele citokine eliberate de macrofagele sinoviale.

Cartilajul articular este implicat în diferite funcţii ale articulaţiei, dintre care 2 sunt mai importante: dispersia forţei unui stres mecanic prin proprietăţile specifice: elasticitate, compresibilitate, autolubrificare şi adaptarea suprafeţelor articulare în diferite poziţii de mişcare şi echilibru.

II. **Etapele fiziopatologice ale dezvoltării cartilajului artrozic.** În dezvoltarea sa cartilajul artrozic trece prin mai multe etape fiziopatologice:

1) *Reacţia degradativă a cartilajului articular.* În stadiile iniţiale ale bolii, prima modificare biochimică a cartilajului este lezarea reţelei de colagen care în mod normal solidarizează macromoleculele de proteoglicani, menţinându-le într-o stare semihidratată. Deşi nu a fost detectată nici o anomalie biochimică a fibrelor de colagen de tip II, se consideră că aceasta apare datorită excesului de fibre adiacente de colagen tip IX care sunt legate covalent de fibrele de colagen tip II, cărora le asigură coeziunea. Lezarea reţelei de colagen produce o creştere a conţinutului de apă al matricei extracelulare cu înmuierea cartilajului (condromalacie) şi rezistenţă scăzută la compresiune.

În stadiile tardive ale bolii, degradarea cartilajului se produce prin creşterea enzimelor degradative ale matricei extracelulare (colagenază, proteoglicankinază) cu origine condrocitară, produse într-o formă latentă şi convertite la enzime active de activatori fiziologici (ex.: activatorul de plasminogen). Această creştere a enzimelor degradative ale matricei extracelulare se explică prin intervenţia unor citokine (interleukina I, factor necrotic tumoral) secretate de macrofagul sinovial care stimulează condrocitele să le sintetizeze şi să le elibereze.

Concomitent se produc şi alte alterări cantitative şi calitative ale metabolismului condrocitelor în activitatea de sinteză a constituenţilor matricei extracelulare: proteoglicani, colagen. Astfel, proteoglicanii pot prezenta scăderea sintezei prin scăderea nivelului de glicozil-transferază condrocitară, scăderea simensiunilor lor, scăderea raportului normal condroitin sulfat-keratan sulfat (în sensul creşterii concentraţiei de keratansulfat) şi a capacităţii de agregare cu acidul hialuronic. De asemenea, colagenul poate prezenta scăderea sintezei sale, înlocuirea colagenului de tip II cu colagen de tip I cu elasticitate şi rezistenţă inferioară.

Astfel, prin alterările structurale ale principalilor constituenţi ai matricei extracelulare, vor fi afectate funcţiile importante ale cartilajului articular.

2) *Reacţia reparatorie a cartilajului articular şi a altor structuri articulare.* Concomitent cu reacţia degradativă a cartilajului articular se produce şi o reacţie reparatorie interesând nu numai constituenţii cartilajului articular cât şi celelalte structuri articulare.

Astfel, în stadiile iniţiale ale bolii se modifică comportamentul condrocitelor: unele mor, iar cele viabile prezintă diviziuni mitotice cu apariţia unor noi clone de condrocite. Concomitent ele vor prezenta şi o sinteză compensatorie crescută, în special de enzime degradative, dar şi de proteoglicani şi colagen.

Ulterior, în cursul evoluţiei procesului patogenic, cartilajul devine hipocelular, în multe zone cartilajul hialin fiind înlocuit cu fibrocartilaj.

În stadiile tardive ale bolii atât cartilajul articular cât şi osul subcondral sunt active metabolic. Cartilajul articular va prezenta capacitate regenerativă din spaţiile medulare subcondrale. Osul subcondral va prezenta hiperactivitate (eburnare), cu hipervascularizaţie, stimulare osteogenică, chisturi osoase subcondrale şi microfracturi, cu reducerea capacităţii de a absorbi energia unui stres mecanic.

Concomitent, tot ca expresie a reacţiei reparatorii, se vor forma osteofite marginale prin hiperplazie de ţesut osos şi neoformare de cartilaj secundare proliferării vaselor de sânge în cartilajul degradat sau microfracturilor osului subcondral.

III. **Patologie**. Cartilajul artrozic prezintă modificări patologice caracteristice. Prima modificare este înmuierea cartilajului articular, iniţial în zone supuse stresului mecanic. Dezorganizarea fibrelor de colagen şi a macromoleculelor de proteoglicani generează apariţia procesului de *fibrilare cartilaginoasă*. Odată cu progresia procesului patologic integritatea de suprafaţă a cartilajului se pierde şi astfel el se subţiază. Expresia unui bilanţ metabolic negativ este reprezentată de prezenţa fisurilor şi despicăturilor verticale care se extind în grosimea cartilajului, cu detaşarea unor zone de cartilaj în cavitatea sinovială (aşa-numiţii „şoareci articulari") cu prezenţa osului subcondral neacoperit care suferă un proces de eburnare (scleroză cu formarea unei substanţe asemănătoare fildeşului). Ulterior în structura osului subcondral apar chisturi subcondrale, unele pline cu matrice fibro-mixomatoasă, iar altele comunicând cu suprafaţa plină cu lichid sinovial. Dedesubtul cartilajului articular degradat şi la marginea articulaţiei se formează osteofite, unele dintre ele afectând puternic mobilitatea articulaţiei. Vasele sanguine venind din măduva osului subcondral infiltrează cartilajul degradat producând fragmentarea lui cu osificare encondrală ulterioară. În matricea extracelulară apar condrocite în număr variabil în funcţie de evoluţia procesului patologic. Sinoviala prezintă focare de infiltraţie cu celule mononucleare, dar panusul sinovial nu se dezvoltă niciodată. La modificările patologice descrise se adaugă fibroza capsulei articulare care va afecta ulterior şi mai mult mobilitatea articulară.

TABLOU CLINIC

Debutul bolii se produce lent, bolnavul neputând preciza momentul apariţiei primelor simptome. Indiferent de localizarea leziunilor, sindromul clinic general este format din câteva simptome şi semne sugestive.

Durerea articulară este simptomul cardinal al bolii. În stadiile iniţiale, durerea apare după efort fizic şi se atenuează prin repaus. Odată cu progresia bolii, folosirea articulaţiei este limitată producând disfuncţie articulară importantă. Este meteodependentă, frigul şi vremea umedă agravând durerea. Deoarece cartilajul nu este inervat, durerea se naşte în alte structuri articulare

şi periarticulare: eburnarea şi microfracturile osului subcondral, osteofite, sinovita. Durerea poate fi: *referată* (durere pe faţa medială a genunchiului în artroza şoldului), *compresivă* (spondilartroza lombară cu compresia măduvei sau rădăcinilor nervoase), *musculară* (contractura musculară). Până la 30% din bolnavi pot prezenta dureri nocturne.

Redoarea articulară cu durată de 10-15 minute este quasi prezentă după repaus prelungit.

Limitarea mişcărilor pasive şi active în articulaţia respectivă apar din redoare sau fibrozarea structurilor articulare şi/sau periarticulare, capsulă, tendoane).

Examenul obiectiv arată o articulaţie mărită de volum datorită sinovitei sau modificărilor proliferarive din os şi cartilaj. Palparea articulaţiei în timpul mişcării evidenţiază cracmente articulare. În stadiile avansate de evoluţie pot fi văzute deformări articulare cu impotenţă funcţională.

EXPLORAREA PARACLINICĂ

Investigaţiile paraclinice utilizate în boala artrozică au importanţă limitată, confirmând diagnosticul stabilit clinic şi obiectivând localizarea şi amploarea procesului patogenic în funcţie de momentul evolutiv al bolii.

1. **Examenul radiografic** al articulaţiei afectate, cea mai comună investigaţie paraclinică poate fi normală în stadiile iniţiale ale bolii. Modificările radiografice caracteristice artrozei, evidenţiate pe imagini de faţă şi profil, apar în stadiile tardive ale bolii, când tabloul clinic este deja constituit. Acestea includ: *îngustarea spaţiului articular* datorat deteriorării cartilajului articular, *osteoscleroza subcondrală* (eburnare), *chisturi osoase subcondrale* cu scleroză marginală, *osteoporoză epifizară* inconstantă şi necaracteristică. Se consideră că în boala artrozică nu există o corelaţie semnificativ statistică între modificările radiografice, severitatea simptomelor şi gradul de impotenţă funcţională articulară. Astfel, în timp ce 50% din populaţia de peste 40 ani are modificări radiografice de artroză în articulaţiile implicate în stresul gravitaţional, numai 10% din aceasta ar prezenta simptome.

2. **Examenul lichidului sinovial** nu dă informaţii caracteristice bolii artrozice, fiind util pentru excluderea altor afecţiuni reumatologice (poliartrită reumatoidă, artrite septice, sinovită vilonodulară pigmentară, artrite microcristaline etc.). Lichidul sinovial este de tip neinflamator, clar sau galben-pal, cu leucocite sub 2000/mm^3, dintre care polimorfonucleare sub 25%, cu vâscozitate crescută şi cheag de mucină ferm, datorat prezenţei hialuronatului prezent în concentraţie normală. Uneori, prin examenele la microscopul cu lumină polarizată se pot evidenţia cristale de pirofosfat de calciu dihidrat cu birefringenţă slab pozitivă, caracteristice pseudogutei care se asociază frecvent cu boala artrozică. De interes considerabil este constatarea în lichidul sinovial a unor concentraţii crescute de colagenază, prostaglandine şi interleukină-1 (IL-1) cu rol semnificativ în degradarea cartilajului şi progresia procesului artrozic.

3. **Scintigrafia osoasă cu ^{99}Tc-difosfanat** arată fixarea radiotrasorului la nivelul osului subcondral hiperactiv, fiind utilă în stadiile iniţiale ale bolii când investigaţia radiologică este normală. Când apar osteofitele scintigrama devine negativă. Angiografia şi venografia intraosoasă au fost folosite pentru confirmarea vascularizaţiei crescute a osului subcondral hiperactiv, fără a prezenta însă utilitate practică deosebită.

4. **Alte investigaţii paraclinice** (mielografie, tomografie computerizată, rezonanţa magnetică) sunt indicate mai frecvent în boala artrozică cu localizare la nivelul coloanei vertebrale şi în special în formele cu elemente compresive radiculare şi medulare, pentru stabilirea raporturilor cu structurile de vecinătate şi excluderea altor afecţiuni reumatologice şi nereumatologice.

LOCALIZAREA LEZIUNILOR

Coloana vertebrală prezintă modificări degenerative frecvente cunoscute sub numele generic de spondiloză sau spondilartroză, localizate la diferite nivele, dar mai ales în zonele de maximă mobilitate (C_5, T_8, L_3), afectând articulaţiile discovertebrale şi/sau articulaţiile interapofizare (posterioare).

Artroza disco-vertebrală debutează prin lezarea iniţială a discului intervertebral, mai exact prin deteriorarea nucleului său pulpos şi apoi a inelului fibro-cartilaginos. Scăderea elasticităţii nucleului pulpos, datorită pierderii de apă sau solicitării mecanice excesive, face ca presiunile preluate normal de către acesta să fie transmise inegal şi neechilibrat structurilor vecine şi să ducă la solicitarea lor neuniformă. Drept urmare, ligamentele paravertebrale vor fi împinse înainte sau lateral, determinând formarea de osteofite pe faţa anterioară a corpilor vertebrali. Formarea lor în poziţie postero-laterală produce afectarea rădăcinilor nervoase la trecerea acestora prin găurile de conjugare, determinând o simptomatologie de tip algic radicular. Uneori nucleul pulpos rupe inelul fibrocartilaginos al discului şi herniază fie lateral, spre găurile de conjugare când sunt afectate rădăcinile nervoase, fie median spre măduva spinării, dând sindromul de compresie medulară.

Artera interapofizară poate produce, în cazuri severe de eroziuni cartilaginoase, o uşoară alunecare anterioară a corpilor vertebrali (spondilolistezis).

Simptomatologia clinică se manifestă prin durere care poate fi:

– *durere localizată* produsă de distensia ligamentelor paravertebrale, afectarea capsulei articulare, inflamaţia sinovialei sau spasmul musculaturii vecine;

– *durere radiculară* produsă prin compresia rădăcinii nervoase fie prin hernierea laterală a nucleului pulpos al discului intervertebral, fie prin osteofite formate în găurile de conjugare. Afectarea unei rădăcini nervoase se poate exprima prin: durere, parestezii, anestezie în zona dermatomului corespunzător; alterarea reflexelor osteo-tendinoase în cazul afectării cervicale şi lombare; tulburări motorii ale grupelor musculare cu inervaţia afectată.

În funcţie de segmentul de coloană vertebrală interesat prin spondilartroză se pot identifica unele caractere particulare.

În **localizarea cervicală**, leziunile de discartroză se pot însoţi şi de afectarea articulaţiilor uncovertebrale. Artroza discovertebrală afectează frecvent discul C_5-C_6, iar artroza interapofizară angajează mai des interliniile articulare C_2-C_3 şi C_3-C_4. La semnele clinice comune (dureri localizate sau dureri radiculare ale plexului brahial) se pot adăuga: cefalee occipitală, ameţeli, vertij, tulburări vizuale (diplopie, scotoame etc.) sau neurologice (nistagmus), explicate fie de compresia directă a arterelor vertebrale, fie de iritarea filetelor nervoase care înconjoară arterele vertebrale de către osteofite posterioare. Compromiterea irigaţiei vertebro-bazilare este responsabilă de tulburările neurologice menţionate (sindromul Barré-Lieou). Uneori, interesarea rădăcinilor cervicale inferioare se poate manifesta clinic prin precordialgii, impunând diferenţierea stării clinice de suferinţă coronariană. Spondilartroza cervicală se poate complica, extrem de rar, cu sindromul de compresie medulară.

În **localizarea dorsală,** leziunile de discartroză se constituie frecvent secundar bolii Sheuermann sau epifizita vertebrală. Aceasta apare la adolescenţi (14-18 ani), mai frecvent de sex masculin, fiind o suferinţă a zonei de creştere osteo-cartilaginoasă a platourilor vertebrale care prezintă mici necroze ce produc modificări de înălţime a corpilor vertebrali sau hernii discale intraspongioase (noduli Schmorl). Boala se traduce clinic prin dorsalgii şi cifoză dorsală, ca urmare a deformării mai multor corpi vertebrali. În evoluţie, la marginea corpilor vertebrali, pot apărea osteofite ca stigmate ale procesului degenerativ. Evoluţia sa este limitată în timp, simptomele atenuându-se treptat.

Când osteofitele din boala artrozică se dezvoltă exagerat şi se unesc între ele formând adevărate punţi osoase groase, verticale, intervertebrale anterioare, situaţia este numită *hiperostoza scheletală idiopatică difuză, spondiloză hiperostozantă sau sindromul Forestier şi Rotes-Querrol.* Coloana toracală inferioară este zona afectată cu predilecţie. La aceşti bolnavi se întâlneşte cu mare frecvenţă diabetul zaharat chimic sau manifest, obezitatea sau guta.

Date experimentale şi observaţii clinice ridică problema responsabilităţii excesului de retinol în geneza bolii. Elementele radiologice de diagnostic includ: prinderea a cel puţin patru spaţii intervertebrale; păstrarea integrităţii discului cu menţinerea nemodificată a înălţimii spaţiului intervertebral; absenţa osteosclerozei marginale a corpilor vertebrali; lipsa eroziunilor şi a sclerozei în articulaţia sacro-iliacă; existenţa facultativă a unui spaţiu radio-transparent între corpul vertebrei şi calcificarea ligamentară anterioară.

În unele cazuri, suferinţa se asociază cu osteofitoză exagerată şi la alte articulaţii periferice.

În **localizarea lombară**, leziunile de discartroză se însoţesc de durere localizată şi durere radiculară. În raport cu localizarea sindromului radicular, se pot identifica mai multe situaţii clinice:

– sindromul radicular *tip* S_1 se manifestă prin: abolirea reflexelui achilian; pareză de nerv sciatic popliteu extern; mers pe vârfuri imposibil; durere şi parestezii pe faţa posterioară a coapsei şi gambei şi faţa plantară a piciorului;

– sindromul radicular *tip* L_5 se manifestă prin: mers pe călcâie imposibil; durere şi parestezii pe faţa laterală a coapsei şi gambei, precum şi pe faţa dorsală a piciorului;

– sindromul radicular *tip L4* se manifestă prin abolirea reflexului rotulian şi durere pe faţa antero-internă a coapsei. Când există apofize spinoase mai mari şi în condiţii de hiperlordoză sau ca urmare a turtirii discurilor intervertebrale poate apărea un contact între cele două apofize ale unor vertebre vecine. Are loc o remodelare reciprocă a lor cu dezvoltarea unor neoarticulaţii interspinoase ce pot prin inflamaţie să devină dureroase. Această artroză interspinoasă apare cel mai frecvent în regiunea lombară, se produce mai ales la femei şi se mai numeşte boala Baastrup.

În localizarea lombară a spondilartrozei nu se produce un sindrom de compresie medulară, deoarece măduva spinării se termină la nivelul vertebrei L_1. Hernierea mediană a nucleului pulpos al discului la nivelul coloanei lombare produce sindromul de „coadă de cal".

Diagnosticul paraclinic al spondilartrozei, indiferent de localizare, se face pe baza examenului radiografic, rareori fiind necesară explorarea scintigrafică sau tomografică sau, mai ales, mielografia.

Radiografia de faţă evidenţiază de obicei o asociaţie variată de semne: rectitudinea coloanei vertebrale; eventuale modificări de formă şi dimensiuni ale corpilor vertebrali şi ale spaţiilor intervertebrale; modificări ale densităţii osoase; existenţa unor condensări ale platourilor vertebrale; prezenţa de osteofite marginale.

Pe *radiografia de profil* se pot evidenţia: modificările de formă şi dimensiune a corpilor vertebrali; cifoza şi herniile intraspongioase; osteoartrozele interspinoase; osteofitele anterioare; eventuale deplasări ale corpilor vertebrali (ante- sau retrolistezis).

Radiografia oblică 3/4 evidenţiază osteofitele dezvoltate postero-lateral în interiorul găurilor de conjugare.

Mâna. Între articulaţiile mâinii, cel mai des interesate, sunt articulaţiile interfalangiene distale unde osteofitele marginale realizează „nodulii Heberden". Femeile sunt mai des afectate decât bărbaţii. Deformările articulare sunt frecvente şi pot produce în planul orizontal deviere ulnară sau radială a ultimei falange. Reacţia sinovială este în general redusă. Se pot produce câteodată reacţii violente inflamatoare, cu edem şi hiperemie, posibil ca urmare a unor stimulări microcristaline. Simultan, sau mai rar iniţial, pot fi afectate în acelaşi mod articulaţiile interfalangiene proximale, realizând „nodulii Bouchard", mai frecvent localizate la index şi medius. O altă localizare frecventă la mână este la prima articulaţie carpo-metacarpiană (rizartroza). Câteodată, alături de îngustarea spaţiului articular şi de dezvoltarea

de osteofite pot apărea şi subluxaţii ale primului metacarpian în articulaţia pe care acesta o face cu osul trapez. O formă specială de boală este poliartroza erozivă a mâinilor. În artroza mâinii secundară hemocromatozei, localizarea predilectă este la nivelul articulaţiilor metacarpofalangiene 2 şi 3.

Cotul. Artroza cotului se dezvoltă foarte rar, uneori posttraumatic sau la muncitorii manuali care folosesc ciocane pneumatice. Progresia în timp a bolii poate duce la limitarea mişcărilor în această articulaţie.

Umărul. În articulaţia umărului nu apar decât rar procese artrozice, deoarece aici nu se dezvoltă presiuni asupra cartilajului articular.

Piciorul. Afectarea primei articulaţii metatarso-falangiene este foarte frecventă, proeminenţa medială a osteofitelor fiind caracteristică şi denumită în mod curent „mont".

Genunchii sunt frecvent afectaţi. Gonartroza apare cu preponderenţă la anumite grupe de persoane: bărbaţi tineri, după traumatisme de menisc sau chiar după meniscectomie şi femei obeze, după menopauză. Toate cele trei articulaţii ale genunchiului pot fi afectate: femurotibială – compartimentul medial (cel mai frecvent), femurotibială – compartimentul lateral (cel mai rar) şi femuropatelară. Gonartroza (artroza genunchiului) este însoţită deseori de o sinovită medie cu prezenţa posibilă de exsudat. În cazul unei imobilizări mai îndelungate, musculatura periarticulară se atrofiază cu rapiditate. Când modificările artrozice se produc inegal între zona medială şi cea laterală a platoului tibial, articulaţia genunchiului se deformează şi devine instabilă – *genu varum* şi *genu valgum* – putând să apară subluxaţii. Uneori este afectată bursa patelo-femurală; în acest caz se impune cercetarea depunerii de cristale de pirofosfat de calciu dihidrat. Modificările degenerative ale cartilajului rotulei cunoscute sub denumirea de *condromalacia patellae*, interpretate în trecut ca o entitate distinctă, sunt socotite acum ca o expresie a bolii artrozice a genunchiului.

Şoldul. Coxartroza este cea mai frecventă la bărbaţi, spre deosebire de gonartroza care este mai frecventă la femei. Coxartroza este mai frecvent secundară unor leziuni anterioare ale şoldului (subluxaţie congenitală de şold, tuberculoza şoldului, fractura de col femural) şi mai rar primitivă sau idiopatică.

Coxartroza se manifestă *clinic* prin durerea şoldului, fie localizată în articulaţia coxo-femurală, fie reflectată în regiuni vecine cum sunt creasta iliacă, fesă, genunchi. Ea poate apărea iniţial la mers şi mai ales la urcarea şi coborârea scărilor şi ulterior în repaus, însoţindu-se de reducerea mişcărilor pasive în articulaţie, cum sunt rotaţia şi abducţia. În formele invalidante de boală se asociază scurtarea membrului inferior, cu poziţii statice vicioase şi dificultăţi la mers, cu modificări consecutive pe coloana lombară.

Radiografia de bazin evidenţiază: elemente caracteristice de coxartroză: îngustarea interliniei articulare a articulaţiei coxo-femurale; scleroză marginală subcondrală; osteofite; osteoporoză; deformări ale capului şi cotilului femural.

TRATAMENT

Tratamentul bolii artrozice are următoarele *obiective:* îndepărtarea durerii; creşterea mobilităţii în articulaţiile afectate; împiedicarea progresiei bolii. Obiectivele tratamentului se realizează printr-un program complex terapeutic:

1. **Îndepărtarea cauzelor** care realizează supraîncărcarea articulară este o măsură esenţială. Ea impune corectarea greutăţii corporale (dietă hipocalorică etc.) mai ales dacă articulaţiile afectate sunt cele ale coloanei lombare sau ale membrelor inferioare, precum şi schimbarea locului de muncă al pacienţilor care practică meserii care solicită articulaţiile în mod nefiziologic.

2. **Procedurile fizicale** includ folosirea căldurii sub formă de băi calde, împachetări cu parafină, diatermie, infraroşii, ultrasunete. Rareori căldura agravează durerea şi atunci se pot recomanda aplicaţii de pungă cu gheaţă. Frecvent sunt necesare exerciţii fizice izometrice care ameliorează mobilitatea articulară şi previn atrofia prin inactivitate a musculaturii periarticulare.

3. **Terapia medicamentoasă cuprinde:**

A. *Terapia analgetică şi antiinflamatorie:* ea ameliorează durerea şi inflamaţia exsudativă sinovială. În acest scop se folosesc antiinflamatorii nesteroidiene pe *cale generală* (AINS). În artroză, cele mai utilizate sunt cele care au un efect antialgic mai puternic, cum sunt derivaţii acidului propionic (ibuprofenul, flurbiprofenul, naproxenul, profenidul). Dozele uzuale sunt: aspirina (500 mg × 4/zi), indometacin (50 mg × 3/zi), brufen (400 mg × 4/zi). Tolerabilitatea digestivă, prezenţa unor suferinţe simultane, costul medicamentului şi experienţa medicului în folosirea drogului determină selecţia şi recomandarea sa. Observaţiile experimentale au arătat că unele antiinflamatoare nesteroidiene (aspirina, indometacin) când sunt administrate oral, în cure prelungite, au două efecte care trebuie reconsiderate;

– supresează biosinteza proteoglicanilor şi accentuează modificările degenerative în cartilajul artrozic deşi ele nu afectează cartilajul normal;

– inhibă sinteza prostaglandinelor, scad fluxul plasmatic renal, ceea ce conduce la retenţie azotată la pacienţi cu boli renale intrinseci, frecvente la pacienţii vârstnici cu boală artrozică.

Preparate cortizonice (Diprophos) se pot administra *pe cale locală* în injectări periarticulare şi intraarticulare în articulaţiile artrozice cu sinovită. Administrările repetate pot da deteriorări ale cartilajului articular prin accentuarea condroresorbţiei şi de aceea se recomandă spaţierea dozelor, mai ales în cazul articulaţiilor membrelor inferioare supuse permanent presiunii greutăţii corporale.

În unele forme de artroză (osteofite calcaneană, gonartroză invalidantă) este utilă röentgenterapie antiinflamatorie (50 R/şedinţă, 4 şedinţe).

B. *Terapia patogenică* supresează procesul patogenic al bolii, interferând cu etapele fiziopatologice ale dezvoltării cartilajului artrozic. Ea cuprinde:

– medicamente care intervin în metabolismul condrocitelor, ca de ex. glicozaminosulfatul (Dona), care stimulează sinteza acidului hialuronic şi a proteoglicanilor;

– inhibitori ai enzimelor degradative, ca de ex. polisulfat de glicozaminoglicani (Arteparon). Acesta inhibă activitatea proteinazelor şi creşte sinteza acidului hialuronic;

– inhibitori ai cristalizării pirofosfatului şi/sau hidroxiapatitei – difosfanaţi (etan-1-hidroxi-1, difosfanat, EHDF): inhibă cristalizarea sărurilor fosfocalcice responsabile de inducerea reacţiilor inflamatorii.

De menţionat că în studiile experimentale, nu s-a găsit nici un medicament condroprotectiv care să influenţeze istoria naturală a bolii artrozice la om.

4. **Terapia chirurgicală** (ortopedică) este rezervată pentru pacienţi cu forme severe de boală şi afectare funcţională importantă. La dispoziţia ortopedului stau mai multe tipuri de intervenţii: debridări, osteotomii, grefe de cartilaj, protezări totale. Proteza totală de şold şi mai recent de genunchi au ameliorat spectaculos prognosticul acestei suferinţe.

Atitudini terapeutice specifice diverselor localizări. În afara principiilor terapeutice generale menţionate anterior, fiecare tip de afectare artrozică beneficiază de câteva soluţii terapeutice suplimentare.

Rizartroza beneficiază de administrări locale de corticosteroizi, iar în cazurile avansate şi invalidante se recomandă corectarea chirurgicală. Inflamaţia nodulilor Heberden poate fi atenuată prin fizioterapie locală cu proceduri calde.

Gonartroza beneficiază de administrări locale de corticosteroizi şi exerciţii fizice efectuate în apă. Osteotomia tibială sau femurală indicată cu scopul de a corecta malpoziţia articulară este folosită în stadiile moderat avansate de boală.

Coxartroza este uneori invalidantă şi poate duce la anchiloză, caz în care se indică artroplastia totală de şold.

Nevralgia sciatică se ameliorează după infiltraţii locale paravertebrale, infiltraţii epidurale sau rahianestezie, acupunctură. În cazurile severe cu deficite neuro-motorii se impune intervenţie chirurgicală (laminectomie, nucleoliză, discectomie).

Prognostic. Evoluţia şi prognosticul sunt imprevizibile în absenţa tratamentului. Tratamentul întârzie progresia bolii şi protejează articulaţiile contralaterale care de obicei sunt supuse unui efort suplimentar, mai ales în cazul localizărilor la membrele inferioare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ALTMAN R.D., MOSKOWITZ R. – „Intraarticular sodium hyaluronate in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee", *J. Rheumatol*, 1998, nov; 25 (11); 2 203-2 212.

BLANCO F.J., GUITIAN R., VAZQUEZ-MARTUL E., de TORO F.J., GALDO F. – „Osteoarthritis chondrocytes die by apoptosis. A possible pathway for osteoarthritis pathology", Arthritis Rheum., 1998, feb; 41 (2):284-289.

BRITTBERG M., LINDAHL A., NIELSSON A., OHLSSON C., ISAKSSON O., PETERSON – Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation", *N.Engl.J.Med.*, 1994; 331:889-885.

BULLOUGH P.G. – „Pathology of osteoarthritis" în „Rheumatology" 2nd Ed. Klippel JH, Dieppe PA, Mosby, 1998, p. 8.81-8.87.

DIEPPE P., LIM K. – „Clinical features and diagnostic problems in osteoarthritis" în „Rheumatology" 2th Ed. Klippel JH, Dieppe PA, – Mosby, 1998, p.8.3.1-8.3.16.

IWASE T., HASEGAWA Y., ISHIGURO N., ITO T., IWASADA S. et al. – Sunovial in fluid cartilage metabolism marker concentrations in osteonecrosis of the femoral head compared with osteoarthrosis of the hip", J. Rheumatol., 1998, Mar; 25(3); 527-53.

MELCHIORRI C., MELICONI R., FRIZZIERO L. et al. – Enhanced and coordinated in vivo expression of inflammatory cytokines and nitric oxid synthase by chondrocytes from patients with osteoarthritis", Arthritis Rheum, 1998, Dec; 41(12):2 165-2 174.

POPESCU E. – „Boala artrozică" în „Compendiu de Reumatologie", Ed. III, Ed. Tehnică, Bucureşti, 1997, p. 307-317.

POPESCU E., PREDEIEANU D., IONESCU R. – „Boala artrozică" în „Medicina internă", Gherasim L. (red.), Ed. Medicală, 1995, p. 622-630.

TANAKA S., HAMANISHI C., KIKUCHI H., FUKUDA K. – Factors related to degradation of articular cartilage in osteoarthritis: a review", Semin Arthritis Rheum, 1998, Jun; 27(6): 392-399.

UEBELHART D., THONAR E.J., DELMAS PD, CHANTRAINE A., VIGNON E. – „Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study", Osteoarthritis Cartilage, 1998, May; 6 Suppl A:39-46.

CAPITOLUL XXXVI

OSTEOPOROZA

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**,
Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**

Definiţie 797
Structura, formarea şi remodelarea osoasă 797
Clasificarea osteoporozei 799
Diagnostic 801
Tratament 804
Bibliografie selectivă 808

Definiţie. Osteoporoza este definită ca o diminuare a cantităţii de os pe unitatea de volum urmată de o creştere a riscului fracturilor după traumatisme minime.

STRUCTURA, FORMAREA ŞI REMODELAREA OSOASĂ

Osul este un ţesut compus dintr-o matrice organică formată în principal din colagen pe care se depun cristale fine de hidroxiapatită. Această structură este într-o permanentă remodelare indusă de cele două tipuri de celule cu funcţii antagonice: osteoblaşti şi osteoclaşti.

Osteoblastul, celula implicată în formarea osului, derivă dintr-o celulă progenitoare, numită proosteoblast. Fiecare osteoblast, după realizarea unui ciclu de sinteză matriceală, trece într-o stare inactivă numită osteocit.

Matricea osoasă de colagen este sintetizată de osteoblast, care mai sintetizează şi secretă osteocalcina, o proteină ce fixează calciul precum şi osteonectina, ce formează legătura între calciu şi colagen. În afara acestor proteine sintetizate de osteoblast, în os se mai fixează proteine sanguine ca serumalbumina şi o alfa-glicoproteină. În reţeaua de fibrile de colagen se localizează elementele minerale: calciul şi fosforul. Pentru mineralizare este nevoie de concentraţia optimă a acestor elemente în plasmă şi în lichidul interstiţial care scaldă osteoblaştii şi osteoclaştii.

Fosfataza alcalină, enzima sintetizată de osteoblaşti, catalizează hidroliza pirofosfatului permiţând mineralizarea.

Osteoclastul induce resorbţia osului formând cavităţi de eroziune. Resorbţia osului este un proces complex: întâi are loc o resorbţie a fazei minerale şi apoi a matricei.

Osteoclastele sunt bogate în colagenaze, proteaze şi fosfatază acidă.

Activitatea metabolică a ţesutului osos se desfăşoară în mod continuu şi este un echilibru dinamic între activitatea de sinteză şi cea litică.

În acest proces de permanentă remodelare, calciul, elementul mineral fundamental, are un turnover care variază cu vârsta de la 20%/an în copilărie, la 3-5%/an la adult. Între decadele 4 şi 5 de viaţă începe o resorbţie osoasă fiziologică, masa scheletică scăzând anual la ambele sexe cu 0,3-0,7% datorită reducerii activităţii osteoblaştilor.

Reglarea activităţii biologice a osului. Echilibrul funcţional dinamic între activitatea osteoblastică şi cea osteoclastică este influenţat de mai mulţi factori între care cei mai importanţi sunt:

– factori reglatori ai metabolismului fosfocalcic (hormonul paratiroidian, vitamina D, calcitonina);

– factori hormonali diverşi (glucocorticoizi, androgeni, estrogeni, hormoni tiroidieni);

– factori de creştere celulară (somatomedina, factori de creştere de origine epidermală, fibroblastică sau derivaţi din trombocite, TGFβ);

– factori locali (prostaglandina E_2, factori de activare a osteclastului);

– factori imunologici (IL-1, IL-6, TNFα).

– ioni, (fosforul şi calciul);

– exerciţii fizice în condiţii de gravitaţie.

Exerciţiul fizic în condiţii de gravitaţie este cel mai important factor exogen în menţinerea echilibrului procesului de remodelare a osului. Persoanele sedentare, cât şi cele cu imobilizări prelungite datorate altor suferinţe, sunt puternic supuse riscului de osteoporoză. De asemenea reducerea marcată a gravităţii (zboruri cosmice) conduce la o pierdere rapidă a masei osoase.

Hormonul paratiroidian, a cărui producţie este stimulată de hipocalcemie acţionează asupra a trei organe ţintă. În os stimulează resorbţia osteoclastică, la nivelul rinichiului creşte resorbţia calciului şi favorizează excreţia de fosfor, iar la nivelul tubului digestiv prin intermediul vitaminei D stimulează absorbţia intestinală de calciu şi fosfor.

Calcitonina, secretată de celulele parafoliculare tiroidiene inhibă resorbţia osteoclastică a osului.

Acţiunile hormonale şi vitaminice sunt modalităţi de corectare a modificărilor calciului seric. Hipocalcemia este compensată printr-o mobilizare din depozite (os), prin creşterea absorbţiei digestive şi prin amplificarea resorbţiei renale. Toate aceste procese sunt mediate de hormonul paratiroidian şi de vitamina D.

Hipercalcemia stimulează secreţia de calcitonină care are drept efect stoparea resorbţiei osoase.

Ceilalţi factori menţionaţi îşi fac simţită existenţa în diverse stări patologice sau au fost evidenţiaţi experimental.

CLASIFICAREA OSTEOPOROZEI

Osteoporoza poate fi determinată fie de creşterea resorbţiei de os, fie de scăderea ratei de formare a osului. În funcţie de factorii etiologici, osteoporoza poate fi clasificată în osteoporoză primară şi secundară (tabelul I).

TABELUL I

Clasificarea osteoporozei

Osteoporoza primară	
– osteoporoza tip I	
– osteoporoza tip II	
Osteoporoza secundară	
– boli endocrine:	– hipertiroidism
	– hiperparatiroidism
	– boala Cushing
	– diabet zaharat
	– hipogonadism
– deficienţe nutriţionale:	
	– scorbut
	– malnutriţie severă
	– sindrom de malabsorbţie
	– deficienţă de calciu
– medicamente:	– steroizi
	– heparină
	– anticonvulsivante
	– antiacide (cu aluminiu)
– abuzuri de:	– alcool
	– cafea
	– tutun
– factori genetici:	– *Osteogenezis imperfecta*
– alte boli:	– insuficienţă renală cronică
	– mielom multiplu
	– neoplasm diseminat
	– intoleranţă la lactoză
– inactivitate fizică şi imobilizare prelungită	

Osteoporoza primară reprezintă osteoporoza de involuţie. Rata pierderii osoase diferă în funcţie de tipul de os (trabecular sau cortical). Pierderea de os cortical începe după 40 ani şi este lineară, înregistrându-se o pierdere anuală de 0,5-1% la ambele sexe. Diminuarea de os trabecular începe între 30-35 ani şi este lineară la bărbaţi şi femei până la menopauză (1-4%/an). După menopauză se înregistrează o accelerare a pierderii osoase ajungând până la 10%/an.

Osteoporoza tip I (osteoporoza postmenopauză) interesează în special osul trabecular şi predispune la fracturi şi tasări vertebrale. Apare frecvent la femei după încetarea funcţiei gonadice. În acest tip de osteoporoză se produce o creştere a activităţii osteoclaştilor. Datorită activării osteoclaştilor, osteoporoza de menopauză se însoţeşte de valori crescute ale calciuriei.

În *osteoporoza tip II (osteoporoza senilă)* pierderea de os cortical şi trabecular se face proporţional. În tipul II se produc mai frecvent fracturi de şold care apar cu frecvenţă egală la bărbaţi şi femei. Acest tip de osteoporoză se produce prin scăderea activităţii osteoblaştilor şi mai puţin prin creşterea numărului osteoclaştilor. Calcitonina înregistrează o scădere a nivelului său bazal odată cu înaintarea în vârstă, indiferent de sex. În ceea ce priveşte metabolismul vitaminei D, la bătrâni scade enzima responsabilă de conversia formei inactive (25 hidroxi vitamina D) în forma activă (1,25-dihidroxi-vitamina D). În osteoporoza vârstnicului a mai fost implicată limitarea eforturilor fizice cu repercursiuni pe masa osoasă şi musculară.

Osteoporoza secundară, spre deosebire de osteoporoza primară a cărei etiologie este necunoscută, apare în contextul clinic al altor boli sau este indusă de diferite medicamente, deficienţe nutriţionale sau abuzuri de alcool, cafea, tutun.

Unele *perturbări endocrine* sunt responsabile de producerea osteoporozei secundare. Astfel, în *tireotoxicoză* osteoporoza este urmarea unei activări a osteoclaştilor, cu predominanţa resorbţiei faţă de procesul de sinteză. *Hiperparatiroidismul* (primar sau secundar) creşte turnoverul osos şi remodelarea, cu accentuarea netă a resorbţiei osoase prin creşterea numărului de osteoclaşti. Drept urmare se produce o proliferare fibroasă a măduvei osoase (osteita fibroasă chistică). Hiperparatiroidismul secundar apare ca răspuns la o hipocalcemie prelungită, urmare a unei absorbţii intestinale deficitare de calciu, care la rândul ei este o consecinţă a vârstei sau a lipsei de vitamina D. Excesul de hormoni glucocorticoizi este cunoscut ca element determinant al producerii osteoporozei în *sindromul Cushing* sau ca urmare a administrării terapeutice îndelungate a hormonilor pentru suferinţe respiratorii, hematologice sau reumatologice. *Glucocorticoizii* inhibă sinteza de colagen şi formarea de os nou de către osteoblaşti, al căror număr scade. În plus, aceşti hormoni reduc absorbţia intestinală de calciu şi fosfor, prin acţiune directă pe intestin şi indirectă prin deprimarea conversiei renale de 25 în 1,25 dihidroxivitamina D. De asemenea glucocorticoizii activează indirect osteoclaştii, inducând creşterea secreţiei de parathormon. În acest context de exces hormonal sunt afectate atât faza minerală cât şi osteoidul.

Deficienţele nutriţionale de calciu, fosfor, proteine şi/sau vitamine pot fi cauză de osteoporoză. Sunt cunoscute stările fiziologice de sarcină şi alăptare, situaţii în care necesarul de calciu se dublează şi în care masa osoasă scade. *Alcoolismul* cronic poate induce osteoporoză datorită stării de denutriţie şi prin influenţele pe care le are pe tubul digestiv (gastrita atrofică, interferenţa absorbţiei intestinale de calciu). În plus activitatea osteoblaştilor scade sub influenţa alcoolului.

Medicamentele implicate în producerea osteoporozei includ alături de *glucocorticoizi, heparina, anticonvulsivantele, antiacidele (hidroxid de aluminiu), metotrexatul;* acestea, folosite în cure prelungite, produc osteoporoza. *Heparina* este socotită a induce pierderea de os datorită influenţelor negative pe

care medicamentul le are asupra metabolismului mucopolizaharidelor din colagen care devine impropriu fixării calciului. *Metotrexatul* induce osteoporoză datorită efectelor sale citotoxice şi calciurice. *Hidroxidul de aluminiu* determină osteoporoză prin fixarea fosfatului în tubul digestiv. O altă cauză a osteoporozei este *imobilizarea prelungită şi inactivitatea fizică*. Prin imobilizare, masa osoasă locală scade profund şi rapid. O imobilizare completă de 6 luni produce o piedere a unei treimi din masa osoasă preexistentă. Pe de altă parte, mişcarea prin ea însăşi nu protejează de osteoporoză, decât atunci când sunt folosiţi muşchii în acţiunea lor antigravitaţională. Cosmonauţii, în timpul expunerii la condiţii agravitaţionale, dezvoltă rapid osteoporoză în ciuda unor exerciţii fizice foarte intense. În condiţii de agravitaţie sau imobilizare prelungită, calciuria creşte semnificativ. În ambele cazuri pierderea de os trabecular este mai mare ca cea de os cortical. Dintre bolile implicate în producerea osteoporozei secundare sunt de menţionat: *insuficienţa renală cronică, mielomul multiplu, neoplasmele diseminate*. În cazul insuficienţei renale cronice, vicierea metabolismului vitaminei D are repercursiuni asupra troficităţii osului. Osteoporoza difuză sau localizată care apare în cazul mielomului multiplu este urmarea secreţiei de către celula mielomatoasă a unui factor de activare a osteoclaştilor. Acelaşi tip de factor este implicat şi în cazul limfomului malign hodgkinian şi al leucemiei limfatice cronice, în aceste cazuri originea lui fiind în celula limfatică.

În *osteogenesis imperfecta*, suferinţă determinată genetic, este afectată producerea de colagen normal, atât calitativ cât şi cantitativ.

DIAGNOSTIC

Manifestări clinice. Osteoporoza se dezvoltă insidios, ceea ce face ca uneori să fie diagnosticată tardiv, cu ocazia producerii unor fracturi vertebrale de radius sau femur.

Durerea este simptomul principal, putând să fie acută sau cronică. Deşi osteoporoza este afecţiunea generalizată a scheletului, durerile apar predominant la nivelul coloanei dorsolombare. În stadiile precoce, însă, osteoporoza este nedureroasă. Când apare durerea, ea se datorează microfracturilor trabeculare apărute ca urmare a creşterii resorbţiei osoase cu creşterea fragilităţii osului. Fracturile vertebrale sunt urmarea numeroaselor microfracturi ale osului trabecular vertebral. Primele fracturi spontane vertebrale apar la nivelul coloanei dorsale şi la joncţiunea dorsolombară. Durerea acută dorsolombară se ameliorează în poziţie culcată şi cu analgezice. La primele manifestări clinice, frecvent osteoporoza este ignorată. Durerea cronică apare mai târziu şi este urmarea compresiei radiculare determinată de deformările osoase.

Pierderea progresivă în înălţime (aproximativ 10 cm după 20 ani de la instalarea menopauzei) este un semn clasic al osteoporozei. La 10-15 ani după menopauză coloana se curbează datorită microfracturilor vertebrale cu apariţia *cifozei*.

Fracturile oaselor membrelor (col femural, pumn, extremitatea superioară a humerusului) spontane sau provocate de un traumatism minim, pot fi o altă manifestare a osteoporozei.

Explorări paraclinice. Testele de laborator ca: *hemograma, VSH, calciuria, calcemia, fosfataza alcalină, creatinina* pot orienta diagnosticul spre o cauză a osteoporozei secundare. În cazul osteoporozei postmenopauză calcemia şi fosforul anorganic în sânge sunt normale. Fosfataza alcalină este de asemenea normală în cazurile necomplicate, deşi poate creşte uşor după fracturi. Hipercalciuria poate fi prezentă la 20% din osteoporozele postmenopauză.

Radiografia osoasă este examenul paraclinic cel mai comun în explorarea osteoporozei. El devine *pozitiv tardiv* când s-a pierdut mai mult de 30% din masa osoasă. Modificările evidente constau din *demineralizarea difuză* sau *insulară, scăderea numărului de travee osoase.* Corpii vertebrali devin hipertransparenţi şi apar tasările vertebrale frecvente şi multiple. Tasările dorsale sunt predominant anterioare dând vertebrelor un aspect trapezoidal sau cuneiform. Se remarcă de asemenea prezenţa *cifozei dorsale.* La nivelul oaselor lungi se observă *subţierea corticalei.* Dezavantajul examenului radiologic constă în identificarea tardivă a osteoporozei şi în imposibilitatea monitorizării bolii. Pentru aprecierea orientativă a progresiei bolii se utilizează indicii vertebrali. Astfel, indicele vertebral după Dambacher implică măsurarea diametrului vertical la cele două extremităţi şi în mijlocul corpului vertebral. Dacă una din cele două măsurători este cu 15% mai mică decât valoarea unei măsurători anterioare se consideră că a apărut o nouă deformare vertebrală ca urmare a progresiei bolii.

De mare acurateţe sunt tehnicile moderne ca: *absorbţiometria fotonică* (uni- sau bifotonică şi cu raze X) şi *tomografia computerizată. Absorbţiometria unifotonică* apreciază densitatea osoasă la extremitatea distală a radiusului, iar cea *bifotonică* permite aprecierea densităţii osoase a vertebrelor. Dintre tehnicile de absorbţiometrie cea mai modernă este *absorbţiometria duală cu raze X* (DEXA) care permite aprecierea densităţii minerale osoase la nivelul coloanei vertebrale, a femurului şi a scheletului integral. Aceasta este o tehnică apreciată a oferi rezultate foarte exacte, execuţie rapidă cu cea mai bună reproductibilitate în timp şi cu doze foarte mici de iradiere. Tomografia computerizată cantitativă măsoară densitatea osului trabecular. O metodă nouă este *analiza activării neutronice* care apreciază foarte exact masa osoasă totală sau regională. Ea se bazează pe iradierea neutronică prin care izotopul 48 al calciului este convertit în cel radioactiv (49 Ca^{2+}).

Pentru studii populaţionale se folosesc în prezent explorări cu ultrasunete care apreciază trecerea unui fascicul de ultrasunete prin calcaneu şi o compară cu elemente standard (tânăr de aceeaşi rară şi sex sau individ normal de aceeaşi vârstă şi rasă). Unităţile de deviaţie standard (DS) ale acestor indici a permis OMS-ului să aprecieze osteoporoza pe criterii cifrice:

1. Osteopenia semnifică o scădere a masei osoase cu 1-2,5 DS faţă de adultul tânăr; acest grup de pacienţi trebuie să fie supus unei terapii de prevenţie;

2. Osteoporoza este definită ca o stare cu o densitate osoasă sub 2,5 DS.

3. Osteoporoza stabilită este starea cu densitate osoasă de sub 2,5 DS la care se adaugă prezenţa fracturilor osteoporotice.

Grupurile 2 şi 3 se supun unui tratament energic.

Biopsia osoasă transiliacă după administrarea de tetraciclină este utilă pentru măsurarea formării de os apoziţional. Se administrează două cure de trei zile de tetraciclină la interval de două săptămâni. La câteva zile după a doua cură se practică biopsia osoasă. Osul captează tetraciclina şi o depune în arii de mineralizare active unde se evidenţiază prin fluorescenţă. Se apreciază distanţa dintre cele două repere reprezentate de depunerile de antibiotic.

În mod curent explorarea paraclinică a osteoporozei include:

– examenul radiografic al porţiunilor afectate;

– determinările serice ale calciului, fosforului şi fosfatazei alcaline;

– măsurarea calciuriei, hidroxiprolinei urinare;

– aprecierea, când este posibil, a nivelului seric al parathormonului şi al vitaminei D.

Recent s-a demonstrat că măsurarea osteocalcinei serice reprezintă un test sensibil al turnoverului osos.

Localizări frecvente ale osteoporozei. Deşi este un proces difuz, cele mai frecvente localizări se întâlnesc la nivelul coloanei vertebrale, colului femural, extremităţii distale a radiusului.

Osteoporoza vertebrală începe cu subţierea corticalei care rămâne neîntreruptă, iar ulterior scade numărul de travee. Avansarea procesului duce la deformări vertebrale variate. Cedarea marginilor duce la fracturi sau turtiri de corpi vertebrali. Cele mai frecvente localizări sunt la nivelul coloanei toracale inferioare şi lombare. *Osteoporoza colului femural* şi *a extremităţii distale a oaselor antebraţului* explică incidenţa crescută a fracturilor la vârstnici la cele mai mici traumatisme ale regiunilor respective.

Diagnostic diferenţial. În prezenţa durerilor osoase, cu sau fără fracturi sau deformări vertebrale, este important de eliminat pierderile de masă osoasă din *mielomul multiplu* sau *metastazele osoase*. Anemia, VSH accelerat, electroforeza anormală a proteinelor serice, proteinuria Bence-Jones ridică suspiciunea de mielom multiplu. Diagnosticul este confirmat prin examenul măduvei osoase care evidenţiază plasmocitoză medulară.

Tasările vertebrale la un bolnav vârstnic cu neoplasm ridică probleme de diagnostic între tasarea neoplazică şi cea osteoporotică. Argumentele în favoarea tasării vertebrale neoplazice sunt iniţial de ordin clinic, precum şi intensitatea şi accentuarea progresivă a durerii. În cazul metastazelor vertebrale examenul radiologic identifică dispariţia unei părţi din vertebra tasată (o margine sau un pedicul). Scintigrafia osoasă în caz de neoplazie arată o hiperfixare a radiotrasorului şi în vertebrele netasate (metastaze invizibile radiologic) spre deosebire de osteoporoză, în care hiperfixarea trasorului poate fi prezentă doar în vertebrele tasate. Biopsia transiliacă poate evidenţia în 50% din cazuri prezenţa celulelor neoplazice. Evidenţierea şi a altor metas-

taze (hepatică, pulmonară) sunt elemente în favoarea diagnosticului de metastază osoasă.

Osteomalacia poate mima osteoporoza sau poate coexista cu ea. Trebuie suspicionată osteoporomalacia când un sindrom clinico-radiologic de osteoporoză are particularităţi biologice evocând hipovitaminoza D: hipocalcemie, hipocalciurie, hipofosfatemie, hiperfosfatazemie alcalină. Nivelul scăzut de 25-hidroxivitamina D sugerează posibilitatea osteomalaciei, deşi diagnosticul precis necesită uneori biopsie osoasă.

Pentru diagnosticul *hiperparatiroidismului* sunt necesare determinările calcemiei, fosforului şi parathormonului. Hiperparatiroidismul secundar poate fi prezent la unii pacienţi vârstnici, cu tip II de osteoporoză, în insuficienţa renală cronică, în condiţiile unui aport inadecvat de calciu sau scăderea absorbţiei intestinale de calciu.

TRATAMENT

I. Măsuri generale. Durerile acute determinate de fracturile corpilor vertebrali impun spitalizarea cu repaus la pat, analgezice şi evitarea constipaţiei. La ameliorarea durerilor este permisă mobilizarea progresivă. Pentru evitarea deformărilor coloanei vertebrale este necesară, uneori, purtarea unui corset. Exerciţiile fizice sunt utile pentru creşterea tonusului muscular şi corectarea deformărilor de postură. Mersul de jos 2-2,5 km/zi şi exerciţiile fizice reprezintă şi un mijloc profilactic important al osteoporozei.

II. Tratament medicamentos. După modul lor de acţiune, medicamentele anti-osteoporotice se clasifică în *agenţi inhibitori ai resorbţiei osoase* şi *agenţi stimulatori ai formării osoase*. Indiferent de tipul lor eficienţa acestor agenţi se cuantifică prin acţiunea lor pe *densitatea minerală osoasă* şi pe *rata fracturilor osteoporotice*.

A. *Agenţii inhibitori ai resorbţiei osoase* sunt indicaţi în formele de boală cu turnover osos crescut, ei fiind astfel mai eficienţi pe osul trabecular care este mai activ metabolic decât cel cortical. Agenţii inhibitori ai resorbţiei osoase au ca rezultat general o creştere importantă a densităţii minerale osoase (8-20% pe an) cu un platou după 2-3 ani de tratament. Ei sunt reprezentaţi de:

Calciu (Ca) este un agent inhibitor al resorbţiei osoase deosebit de important, deoarece prezenţa lui în cantitate normală la nivelul ţesutului osos-rezervorul principal de Ca al organismului, determină, alături de factori genetici, peak-ul de masă osoasă individual şi secundar rata de pierdere a masei osoase în momentul intervenţiei factorilor inductori ai osteoporozei. Ca acţionează favorabil atât pe osul cortical cât şi pe osul trabecular şi de aceea se indică în prevenţia şi tratamentul curativ atât al osteoporozei post-menopauză, cât şi al osteoporozei senile. Necesarul de Ca al organismului este de 1 000 mg/zi la bărbat şi 1 500 mg/zi la femeie, dozele zilnice de Ca netrebuind să depăşească o calciurie mai mare de 300 mg/zi. Conţinutul

în Ca elemental este diferit în funcţie de sarea sub a cărei formă se află: carbonat de Ca (40%), fosfat de Ca (30%), lactat de Ca (15%), gluconat de Ca (10%). Tratamentul osteoporozei cu Ca se contraindică la pacienţii aflaţi pe diverse regimuri terapeutice cu medicamente inhibitoare ale canalelor de Ca.

Vitamina D este un alt agent inhibitor al resorbţiei osoase utilizat în tratamentul osteoporozei, ea scăzând resorbţia osoasă secundar creşterii absorbţiei intestinale de Ca. La nivel osos acţiunea vitaminei D este dependentă de doză: astfel, la doze fiziologice, vitamina D acţionează pe osteoblast crescând sinteza matricei proteice, pe când la doze patologice vitamina D creşte recrutarea locală a osteoclastelor prin diferenţierea lor din preosteoclaste, manifestându-şi astfel acţiune proresorbtivă. Vitamina D intervine de asemenea în mineralizarea normală a matricei proteice. Ca şi Ca, cu care are acţiune sinergică, vitamina D intervine atât pe osul trabecular cât şi pe osul cortical, ea fiind utilizată în tratamentul preventiv şi curativ atât al osteoporozei postmenopauză cât şi al osteoporozei senile. Necesarul de vitamină D al organismului este de 400-800 U.I./zi, fără să se depăşească doza de 50 000 U.I./săptămână; dozele foarte mari sunt periculoase, atât prin hipercalcemia şi hipercalciuria induse, cât şi prin acţiunea proresorbtivă pe care o pot produce.

Studiile clinice cu Ca şi vitamina D în osteoporoză au confirmat păstrarea densităţii masei osoase, atât pe osul trabecular, cât şi pe osul cortical, dar nu au arătat o scădere a ratei fracturilor osteoporotice.

Estrogenii se utilizează în tratamentul preventiv şi curativ al osteoporozei postmenopauză, fiind, în absenţa contraindicaţiilor, prima alegere în această situaţie. Pe os, acţiunea *directă* a estrogenilor este diferită la nivelul osteoclastelor şi osteoblastelor: – la nivelul osteoclastelor estrogenii inhibă recrutarea dependentă de PTH a preosteoclastelor şi diferenţierea lor în osteoclaste, manifestându-şi astfel acţiune antiresorbtivă, pe când la nivelul osteoblastelor estrogenii cresc numărul lor, cresc producţia de colagen osos, cresc mRNA pentru TGF-β cunoscut ca stimulator al producţiei de os, manifestându-şi astfel acţiunea secundară de stimulare a formării de os nou. În plus, printr-o acţiune *indirectă*, estrogenii cresc absorbţia intestinală de Ca prin activarea 25 hidroxi vitamina D la 1,25 dihidroxi vitamina D. Asocierea progesteronului la preparatele estrogenice pentru atenuarea unor efecte adverse (sângerare uterină, carcinom) are, din punct de vedere fiziopatologic, un efect sinergic de stimulare a formării de os nou, receptorii pentru progesteron fiind prezenţi pe osteoblaste secundar stimulării cu estrogeni. Estrogenii au efect favorabil atât pe osul trabecular, cât şi pe osul cortical.

Terapia de substituţie hormonală are şi un efect cardioprotectiv mediat în parte prin modificarea profilului lipoproteic care include atât scăderea colesterolului total şi al LDL-colesterolului, cât şi creşterea HDL-colesterolului. Unele studii indică o oarecare creştere a riscului cancerului de sân şi cancerului uterin la pacientele tratate cu estrogeni; datorită datelor care

arată un risc crescut după 5 ani de terapie, sunt necesare examinarea de rutină prin mamografie şi colposcopie.

În osteoporoza postmenopauză terapia de substituţie hormonală cu preparate estrogen/progesteron se face cu estrogeni administraţi transdermic sau administraţi per os, fie în regimuri terapeutice zilnice (0,625 mg estrogen conjugat + 2,5 mg medroxiprogesteron), fie în regimuri terapeutice secvenţiale timp de 12-13 zile/lună (0,625 mg estrogen conjugat + 5-10 mg medroxiprogesteron).

Studiile clinice cu preparate estrogen-progesteron în tratamentul curativ al osteoporozei postmenopauză arată creşterea densităţii minerale osoase atât pe osul cortical cât şi pe osul trabecular şi scăderea ratei fracturilor osteoporotice.

O menţiune specială merită tratamentul cu modulatori selectivi ai receptorilor estrogenici cum este raloxifenul (Evista+). Acesta are efecte estrogen-like pe os şi la nivelul metabolismului lipidic şi este lipsit de astfel de efecte la nivelul sânului şi ţesutului uterin, fiind deci lipsit de reacţiile adverse ale terapiei de substituţie hormonală. Raloxifenul este indicat în prevenţia osteoporozei postmenopauză. Studiile clinice cu raloxifen au arătat o creştere a densităţii minerale osoase, dar la un nivel inferior celei produse cu preparate estrogen/progesteron, fără efect pe rata fracturilor osteoporotice.

Calcitonina este un hormon polipeptidic secretat de celulele parafoliculare C ale tiroidei cu multiple acţiuni importante: *acţiune antiresorbtivă* prin inhibiţia osteoclastelor (interferenţă cu marginea în perie a osteoclastelor, inhibiţia motilităţii citoplasmatice a osteoclastelor, scăderea ratei formării osteoclastelor), *acţiune antialgică* (creşterea nivelului β-endorfinelor cerebrale, efect analgetic prin acţiune pe receptori specifici centrali şi periferici) şi *acţiune antiinflamatoare* (inhibiţia producţiei de prostaglandine şi tromboxan A_2).

Calcitonina are efect numai pe osul trabecular, fără să aibă efect pe osul cortical; se utilizează în tratamentul curativ al osteoporozei postmenopauză ca primă alternativă în situaţia în care terapia de substituţie hormonală este contraindicată sau nu este acceptată de către pacientă. Studiile clinice cu calcitonină în osteoporoză au arătat creşterea densităţii minerale osoase numai pe osul trabecular cu păstrarea ei pe osul cortical, fără să se confirme scăderea ratei fracturilor osteoporotice.

Tratamentul cu calcitonină se face fie injectabil s.c. sau i.m. în doză de 50-100 UI/zi de două sau trei ori pe săptămână, fie în administrare spray nazal în doze echivalente pe perioade lungi de timp până la 1 an.

Metaboliţii activi de vitamina D (α-calcidolul/25 hidroxi vitamina D, calcitriolul/1,25 dihidroxi vitamina D) ocupă un loc important în tratamentul osteoporozei. Acţionând pe *intestin, glande paratiroide* şi *ţesut muscular* mecanismul de acţiune al metaboliţilor activi de vitamina D este multifactorial, el implicând următoarele secvenţe patogenice: *scăderea resorbţiei osoase* (creşterea absorbţiei intestinale de Ca, diminuarea hiperparatiroidismului secundar, inhibiţia citokinelor proresorbtive/IL-1, IL-6, TNFα), *creşterea calităţii osului* (creşterea mineralizării osoase, scăderea perforării tra-

beculare, creşterea sintezei matricei osoase dependentă de factori de creştere a osului) şi *scăderea riscului de cădere* (creşterea forţei musculare, creşterea coordonării neuromusculare, scăderea incidenţei tulburărilor de echilibru), având ca rezultat final, alături de o creştere moderată a densităţii minerale osoase şi o importantă scădere a ratei fracturilor osteoporotice.

Efectul metaboliţilor activi de vitamina D se manifestă pe osul trabecular, acţiunea pe osul cortical fiind minoră. Totuşi, ţinând seama de faptul că vârstnicul are o absorbţie deficitară a calciului (prin scăderea 1 α-hidroxilazei renale) precum şi sinteză tegumentară scăzută de vitamină D asociată cu reactivitate deficitară a receptorilor intestinali pentru vitamină D, metaboliţii activi de vitamină D se indică preferenţial în osteoporoza senilă. Ei au efecte favorabile şi în osteoporoza postmenopauză datorită ameliorării unor factori multipli dependenţi de scăderea estrogenilor şi în osteoporoza indusă de glucocorticoizi, contracarând unele acţiuni produse de glucocorticoizi.

Alfa-calcidolul se administrează în doză de 0,5 mg/zi timp de 6-9 luni.

Bifosfonaţii sunt un alt grup de agenţi inhibitori ai resorbţiei osoase utilizaţi actualmente în tratamentul osteoporozei. Ei sunt derivaţi de acid bifosfonic cu afinitate deosebită pentru ţesutul osos; se fixează la nivelul situsurilor active ale remodelării osoase, dedesubtul osteoclastelor şi inhibă astfel activitatea acestora de resorbţie osoasă. Bifosfonaţii acţionează numai pe osul trabecular, şi au acţiune minoră pe osul cortical. Studiile clinice cu bifosfonaţi arată creşterea densităţii minerale osoase numai pe osul trabecular şi scăderea ratei fracturilor vertebrale.

Dintre bifosfonaţi, alendronatul (Fosamax+) s-a impus în ultima vreme în tratamentul osteoporozei postmenopauză ca o altă alternativă a tratamentului de substituţie hormonală. Se administrează în doză de 10 mg/zi, dimineaţa, ciclic (3 luni cu 3 luni pauză) pentru a evita defectul de mineralizare osoasă produs de tratamentul prelungit cu bifosfonaţi. Alendronatul se asociază cu supliment de calciu administrat de preferinţă seara.

B. *Agenţi stimulatori ai formării osoase* sunt reprezentaţi de fluorura de sodiu şi de steroizii anabolizanţi. *Fluorura de sodiu* este singurul agent cunoscut a stimula activitatea osteoblastelor, crescând densitatea minerală osoasă în special pe osul trabecular, dar, din păcate, calitatea osului nou format este inferioară osului normal şi de aceea ei sunt mai puţin folosiţi actualmente în tratamentul osteoporozei. *Steroizii anabolizanţi* cresc densitatea minerală osoasă atât pe osul cortical cât şi pe osul trabecular, fără să influenţeze rata fracturilor osteoporotice, ei utilizându-se mai ales în tratamentul osteoporozei de involuţie.

C. *Alţi agenţi antiosteoporotici* sunt diureticele tiazidice şi bicarbonatul de potasiu. Diureticele tiazidice, prin acţiunea lor de creştere a reabsorbţiei tubulare de calciu, se indică la pacienţii cu osteoporoză care asociază o altă afecţiune ce necesită tratament diuretic sau la pacienţii cu osteoporoză asociată cu hipercalciurie şi hiperparatiroidism secundar. Bicarbonatul de potasiu, prin crearea unui mediu alcalin, se opune degradării fazei minerale a osului, el indicându-se de preferinţă la pacienţii osteoporotici care asociază boală ulceroasă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

*** – Acr Task Force on Osteoporosis Guidelines – Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis – în „Arthritis & Rheumatism", vol. 39, nr. 11, 1996, p. 1 791-1 801.

BROWER A.C., FLEMMING D.J. – Arthritis in Black and White – 2-rd Ed., W.B. Saunders Company Ed., 1997.

CANALIS E. – Regulation of bone remodeling – în „Primer on the Metabolic Bone Diseases and Mineral Metabolism" – 3rd Ed. – Favus (Ed), Lippincott Raven Ed., 1996, p. 29.

DUMITRACHE C., GRIGORIE D., POIANĂ C. – Osteoporoza – aspecte metabolice şi endocrine, Ed. Amaltea, 1995.

LEBOFF M.S. – Metabolic bone disease – în „Textbook of Rheumatology" – 5-th Ed. Kelley et al., W.B. Saunders Company Ed. – 1997, p. 156.

NOTELOVITZ M. – Osteoporosis: Prevention, Diagnosis and Management – Medescape Inc. Ed., 1997.

OTT S.M. – Metabolic bone diseases – în „Primer on the Rheumatic Disease", 10th Ed. – Schumacher et al. (Ed.) – Arthritis Foundation 1993, p. 290.

POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie – ediţia a III-a actualizată şi adăugită, Ed. Tehnică, 1997.

ŞUŢEANU ŞT., MOISE A. – Probleme actuale în tratamentul osteoporozei – în „Actualităţi de medicină internă" – Şuţeanu Şt. (Ed.), Ed. Medicală, 1991, p. 358.

CAPITOLUL XXXVII

BOALA PAGET A OSULUI

Prof. Dr. **EUGEN D. POPESCU**, Conf. Dr. **DENISA PREDEŢEANU**,
Conf. Dr. **RUXANDRA IONESCU**

Definiţie 809
Epidemiologie 809
Etiologie 809
Fiziopatologie 810
Tablou clinic 811
Explorări paraclinice 813
Complicaţii 814
Tratament 815
Bibliografie selectivă 817

Definiţie. Boala Paget a osului (*osteitis deformans*) este o boală cronică a scheletului caracterizată printr-o structură osoasă anormală, frecvent localizată şi rar generalizată, prezentând resorbţie osoasă excesivă urmată de formare exagerată de os nou, dezorganizat şi slab funcţional.

Epidemiologie. Boala afectează frecvent populaţia de vârstă medie şi avansată, incidenţa ei crescând cu vârsta; astfel, dacă incidenţa generală este 3-4%, ea devine 0,5% în populaţia sub 45 ani şi 10% în populaţia peste 85 ani. Boala este frecventă în unele zone geografice (Anglia, Statele Unite, Australia) şi rară în altele (China, Japonia, Scandinavia), în Europa Centrală fiind intermediară între cele două extreme. Există o predominanţă a bărbaţilor (3 bărbaţi/2 femei) şi o agregare familială a bolii, 16% dintre pacienţi recunoscând o istorie familială.

ETIOLOGIE

Etiologia bolii este considerată *multifactorială*, discutându-se multiple ipoteze etiologice: inflamatorie, ereditară, neoplazică, traumatică, vasculară, endocrină etc.

1. **Ipoteza inflamatorie** sugerează că boala este un proces inflamator cronic, nespecific, localizat, produs de o infecţie cu un virus lent („*slow viral infection*"). Câteva argumente vin în sprijinul ipotezei inflamatorii:

– ultrastructura anormală a osteoclastelor: gigante, variate ca formă, cu incizuri ale membranei citoplasmatice, multinucleate cu nuclei degeneraţi şi deformaţi, cu incluziuni nucleare tubulofilamentoase asemănătoare cu nucleocapsidele virale din celule nervoase infectate viral ale pacienţilor cu panencefalită sclerozantă subacută;

– titrurile semnificativ crescute ale anticorpilor antivirali (antirujeolic, antiparamixovirus, antipapovavirus);

– evoluţia clinică progresivă după o perioadă lungă de latenţă (30 ani), cu afectare selectivă a unui singur ţesut (ţesutul osos);

– supresia procesului inflamator cronic prin antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) şi corticosteroizi.

2. **Ipoteza ereditară** este susţinută de agregare familială şi prevalenţă crescută în anumite grupări etnice, deşi o distribuţie specifică, semnificativ statistică a HLA nu a fost demonstrată. Se sugerează că predispoziţia la boală este înnăscută ca o genă autosomal-dominantă cu grade variabile de penetraţie şi expresie sau ca o genă legată de sex asociată cu defect înnăscut în sinteza colagenului. Nu s-au semnalat însă diferenţe semnificative în secvenţa de aminoacizi între osul normal şi cel pagetoid.

3. **Ipoteza neoplazică** etichetează boala ca o leziune neoplazică cu rate variate de progresie, unele forme rămânând localizate şi benigne în timp ce altele progresează rapid şi devin sarcomatoase. Aspectul histologic al osteoclastelor din osul pagetoid şi răspunsul pozitiv la Mitramicină – inhibitor al RNA-sintetazei – susţin ipoteza neoplazică. Se estimează că riscul de dezvoltare al sarcomului osos după 40 ani este de 30 ori mai mare la pacienţii cu boala Paget a osului faţă de populaţia normală.

4. **Ipoteza traumatică** este susţinută de frecvenţa crescută a localizărilor la anumite segmente osoase implicate în stresul mecanic sau posttraumatic; astfel sacrul, care suportă greutatea corpului este osul cel mai frecvent afectat, iar vertebrele lombare sunt de două ori mai frecvent afectate cu cele toracale şi de trei ori mai frecvent afectate ca cele cervicale.

Alte ipoteze (vasculară, endocrină, imunologică) nu au argumente semnificative de susţinere şi sunt mai puţin importante în etiologia bolii.

FIZIOPATOLOGIE

Boala Paget a osului se caracterizează iniţial prin *resorbţia excesivă a osului urmată de formarea exagerată de os nou, anormal structurat*, dezorganizat, rapid resorbit de osteoclastele hiperactive, având ca *rezultat final turnoverul osos crescut*, uneori de peste 20 ori normalul. Între cele 2 procese de liză şi formare osoasă, deşi cuplate, nu există un echilibru perfect, predominând formarea de os nou, considerat a fi un mecanism homeostatic compensator cu rol protectiv faţă de creşterea importantă a concentraţiei calciului extracelular rezultat prin resorbţie osoasă.

În evoluţia ei, boala Paget a osului prezintă 2 perioade: perioada activă şi perioada inactivă.

I. **Perioada activă** a bolii se caracterizează prin creşterea activităţii osteoclastelor şi osteoblastelor însoţită de creşterea turnoverului osos, afectând atât faza minerală cât şi matricea proteică a osului. În perioada activă, se pot separa, din punct de vedere patologic, 3 faze:

1. *Faza osteolitică*, osteoporotică, distructivă sau caldă, caracterizată prin resorbţie excesivă a osului (hiperactivitatea osteoclastelor) şi prin leziune osteolitică pagetoidă intens vascularizată cu creşterea fluxului sanguin osos (hiperactivitate metabolică) şi a fluxului sanguin cutanat (vasodilataţie compensatorie), cu posibilitate de creştere a debitului cardiac.

În această fază cresc hidroxiprolina, hidroxilizina urinară, precum şi alţi markeri ai catabolismului colagenului osos; balanţa calciului este pozitivă.

2. *Faza mixtă* se caracterizează prin resorbţia excesivă a osului, prin hiperactivitatea osteoclastelor, strâns cuplată cu formare excesivă de os nou prin hiperactivitatea osteoblastelor, fără expresie pe balanţa calciului.

3. *Faza osteoblastică*, sclerotică se caracterizează prin formare exagerată de os nou (hiperactivitatea osteoblastelor pe măsură ce activitatea osteoclastelor diminuă gradat) şi prin leziune osteoblastică pagetoidă: os nou format, anormal structurat cu zone de os trabecular grosolan alternând cu zone de os lamelar, dând un aspect de „mozaic" neregulat caracteristic osului embrionar. Structura osoasă nou formată este intens avidă de calciu şi resorbită de osteoclastele hiperactive.

Corespunzător fazei osteoblastice cresc fosfataza alcalină (FA) serică, osteocalcina şi alţi markeri ai anabolismului osos (dehidrogenaza izocitrică, imidopeptidaza şi prolinimidopeptidaza), iar balanţa calciului este negativă.

II. **Perioada inactivă** a bolii se caracterizează prin scăderea activităţii osteoclastelor şi osteoblastelor însoţită de scăderea turnoverului osos.

TABLOU CLINIC

Manifestările clinice ale pacienţilor cu boală Paget a osului sunt extrem de variate în funcţie de extensia bolii, segmentul osos afectat şi prezenţa complicaţiilor. Se estimează că 80% dintre *pacienţi sunt asimptomatici* în momentul diagnosticului care se stabileşte de obicei întâmplător la un examen radiografic (radiografie de bazin) sau biochimic (fosfatază alcalină serică), în contextul unor investigaţii paraclinice de rutină. Când pacienţii sunt simptomatici, *manifestările clinice* sunt adesea *determinate de complicaţiile bolii*. Cele mai comune manifestări clinice sunt:

– *Fatigabilitatea, apatia,* explicate prin debitul cardiac crescut la repaus şi inadecvat la efort, legat de necesarul excesiv al osului pagetoid.

Mai poate contribui anoxia cerebrală secundară redistribuirii debitului cardiac de către osul pagetoid şi sindromului de furt pagetic, când sângele este şuntat de la creier în circulaţia carotidiană externă.

– *Durerea* este unul dintre cele mai comune simptome de prezentare, fiind profundă, sfredelitoare, accentuată nocturn şi agravată de presiune locală.

De obicei nu există o corelaţie între intensitatea durerii şi activitatea bolii. Durerea este localizată la nivelul segmentului afectat şi se explică prin următoarele mecanisme:

– presiune intramedulară crescută datorită creşterii vascularizaţiei osoase asociată cu tracţiunea periostului de către osul pagetoid (durere osoasă);

– distorsionarea faţetelor osoase cu posibilă artroză secundară şi afectarea mecanicii articulare (durere articulară);

– stimularea terminaţiilor somatice adiacente şi compresia rădăcinilor nervoase în afectarea vertebrală (durere neurologică).

– *Deformarea osoasă* poate afecta multiple segmente osoase, mai frecvent implicate fiind oasele lungi, bazinul, vertebrele, craniul şi mai rar implicate scapulele, coastele, claviculele şi oasele faciale.

Oasele lungi interesate, mai ales cele ale membrelor inferioare, *devin încurbate* de-a lungul liniilor de forţă sau al inserţiei muşchilor regionali, femurul încurbându-se lateral, iar tibia încurbându-se anterior. Temperatura locală este crescută prin creşterea fluxului sanguin osos şi cutanat. Când este afectat bazinul, capetele femurale migrează medial şi superior producând „protrusio acetabuli" cu deformare triunghiulară a bazinului şi contractura în flexie a şoldurilor.

Vertebrele afectate, mai frecvent cele lombare decât cele toracale şi cervicale *sunt dureroase* şi modifică lordoza normală, dând aspect antropoid al corpului cu trunchiul scurt şi extremităţile lungi. Craniul afectat se măreşte şi se îngroaşă cu aspect triunghiular cu baza la calotă, cu boselare frontală şi dilataţie a venelor scalpului. În funcţie de localizare, leziunea osoasă pagetoidă a craniului poate produce prin mecanisme variate *manifestări neurologice diferite* (tabelul I).

TABELUL I

Manifestări neurologice ale leziunii osoase pagetoide

Mecanisme	*Localizarea leziunii osoase pagetoide*	*Manifestări neurologice*
1. Compresie mecanică	1. Afectarea nervilor cranieni (II, VIII, VII, V, I)	II – papiledem, atrofie, optică VIII – surditate
2. Scăderea rezistenţei osului 3. Interferenţa cu vase sanguine	2. Afectarea bazei craniului (platybazie)	Insuficienţă vertebrobazilară Compresia creierului Hidrocefalie internă Compresia nervilor cranieni (IX, X, XI, XII)
4. Infiltraţia structurilor de vecinătate	3. Afectarea măduvei spinării	Parapareză Tetrapareză

Scapulele, coastele şi claviculele sunt mai rar interesate, deformarea segmentelor respective apărând tardiv în evoluţia bolii. Deformarea facială este rară şi afectează în special persoanele tinere. Rezultă din interesarea oaselor maxilarului şi dă feţei un aspect leonin. Poate să modifice vorbirea şi să îngreuneze masticaţia.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Examenul radiografic are rolul cel mai important în diagnosticul bolii, precizând *localizarea, extensia procesului patologic* şi *momentul de evoluţie* a bolii. Oasele afectate într-o ordine descrescătoare a frecvenţei sunt: pelvis, femur, calotă craniană, tibie, coloana lombară, coloana dorsală, clavicule şi coaste. Oasele mici sunt mai rar interesate. Modificările radiologice sunt deosebite în raport cu fazele evolutive ale bolii.

Astfel, în *faza osteoporotică*, la oasele late cum este craniul se evidenţiază zone de osteoliză difuz delimitate în zona frontală, parietală şi occipitală *(osteoporosis circumscripta)*, iar la oasele lungi zonele de osteoliză sunt prezente la o extremitate, progresând în „V" către cealaltă extremitate. În mod obişnuit, în boala Paget a osului, zonele de osteoliză devin zone de osteocondensare. Între cele două procese, de liză şi de formare osoasă, deşi cuplate, nu există un echilibru perfect, predominând formarea de os nou. În *faza osteoblastică*, la oasele late, cum este craniul, zonele de osteocondensare izolate şi separate prin arii de liză pot conflua în suprafeţe dense mai mari. Craniul mai poate prezenta îngroşarea tăbliei externe, cu arii neregulate de densitate crescută şi platybazie cu invaginare bazilară. La oasele lungi se evidenţiază zone de osteocondensare neregulată, dispuse mai frecvent în concavitatea oaselor incurbate, precum şi cu cortex lărgit cu zone focale de densitate crescută şi linii perpendiculare de radiotransparenţă (fracturi incomplete) dispuse mai frecvent în convexitatea oaselor încurbate.

Relativ frecvent, examenul radiografic semnalează *calcificări arteriale* de tip Mönckeberg cu depunerea calciului în media arteriolelor.

Examenul scintigrafic cu Tc difosfonat constituie o metodă mai exactă de diagnostic a bolii, mai ales în faza osteoblastică şi de monitorizare a răspunsului la variate regimuri terapeutice.

Examenele biochimice utilizate în diagnosticul bolii au rol în confirmarea extensiei procesului patologic şi a momentului de evoluţie a bolii stabilit prin examenul radiografic.

Hidroxiprolina urinară (N: 5-17 mg/24 ore) este crescută de aproximativ 6-8 ori normalul, reflectând hiperactivitatea osteoclastelor; valorile sale se corelează cu activitatea şi extensia bolii. *Fosfataza alcalină* serică (N: 30-120 unităţi/1-37°C) este de asemenea semnificativ crescută, de aproximativ 10 ori normalul, reflectând hiperactivitatea osteoblastelor şi extensia bolii. Izoenzimele fosfatazei alcaline (osoasă, hepatică, intestinală, placentară, neoplazică) pot fi diferenţiate prin fracţionare la căldură, izoenzima osoasă fiind termolabilă. Deşi există fluctuaţii ale nivelului fosfatazei alcaline serice, valorile sale tind să se stabilizeze la o anumită valoare; scăderea acestor valori poate apărea după imobilizare prelungită, iar creşterea lor sugerează o transformare sarcomatoasă a leziunii osoase pagetoide.

Calcemia, fosfatemia şi calciuria se găsesc, de obicei, în limite normale. Deşi resorbţia osoasă excesivă creşte eliberarea de calciu şi fosfat din faza minerală a osului, utilizarea acestor ioni pentru formarea osului nou şi

controlul feed-back paratiroidian menţin concentraţia lor în plasmă la valori normale. Când apare un dezechilibru între resorbţia osoasă excesivă şi formarea exagerată de os nou în favoarea primei, aşa cum se întâlneşte în imobilizare prelungită şi fracturi, se constată hipercalciurie şi foarte rar hipercalcemie.

Valorile PTH-ului sunt normale arătând o funcţie paratiroidiană normală, deşi asocierea bolii Paget a osului cu hiperparatiroidismul primar a fost raportată în câteva cazuri.

COMPLICAŢII

Complicaţia bolii completează uneori tabloul clinic şi poate fi prima manifestare a bolii Paget.

1. **Sindromul hiperkinetic.** În leziunea osoasă pagetoidă fluxul sanguin este crescut, fără a se confirma existenţa de fistule arterio-venoase. Ca urmare există o creştere a fluxului sanguin osos şi a fluxului sanguin cutanat, determinând creşterea temperaturii locale. Când cantitatea de os afectat este 30% din masa scheletică sunt interesaţi parametri hemodinamici – debit cardiac crescut şi sindrom hiperkinetic – iar în cazuri extreme se poate dezvolta insuficienţă cardiacă cu debit crescut.

2. **Fracturile patologice** (10,2%) constituie o complicaţie frecventă a bolii Paget a osului, apărând la oasele implicate în faza osteolitică, după traumatisme minime sau spontan. Ele sunt mai frecvent localizate la nivelul oaselor lungi, pot fi incomplete (pseudofracturi transverse corticale) sau complete, de obicei se consolidează rapid cu formarea de calus, datorită vascularizaţiei locale excesive. Fracturile de boală Paget au risc de dezvoltare a unui sarcom osos. Imobilizarea prelungită pe fracturi patologice cu boală Paget creează circumstanţe pentru dezechilibrarea balanţei calcice cu hipercalciurie şi rar hipercalcemie.

3. **Litiaza urinară.** Deşi există, în mod obişnuit, o excreţie normală a calciului în urină în boala Paget a osului, mulţi pacienţi prezintă litiază urinară. Hiperuricemia şi guta se întâlnesc mai frecvent în forma extensivă a bolii Paget a osului, explicate prin turn-over crescut al acizilor nucleici şi celulelor osoase.

4. **Degenerarea sarcomatoasă** a osului afectează 1% din pacienţii cu boală Paget a osului, fiind de 40 ori mai frecventă pe osul pagetoid faţă de osul normal. Cu mici excepţii, osteosarcomul secundar bolii Paget are aceeaşi distribuţie cu osteosarcomul primitiv, femurul fiind cel mai frecvent afectat, iar vertebrele suferind rar degenerare sarcomatoasă. Osteosarcomul craniului şi mai ales al bolţii craniene este invariabil legat de boala Paget. Bărbaţii sunt mai frecvent afectaţi decât femeile, iar leziunile multicentrice sunt mai probabil să se malignizeze decât cele monocentrice.

Supoziţia clinică de sarcom este generată de intensificarea durerilor osoase localizate cu tumefiere regională însoţite de creştere importantă a fosfatazei alcaline serice. Examinarea radiografică osoasă arată o zonă osteo-

litică extensivă, difuz delimitată, cu rată de creştere rapidă. Confirmarea diagnosticului se face prin biopsie osoasă. Prognosticul este fatal.

Leziunea osoasă pagetoidă poate da naştere şi la tumori cu celule gigante, benigne, cu localizare predilectă la calotă şi faţă.

De menţionat că pe osul pagetoid se dezvoltă foarte rar metastaze, în ciuda vascularizaţiei intense care îl caracterizează.

TRATAMENT

În vederea alegerii unui tratament corect, diferenţiat, este necesară stabilirea *localizării, extensiei* şi *activităţii bolii* pentru fiecare pacient. Mulţi pacienţi prezintă o formă de boală localizată, fără simptome şi nu necesită tratament. Indicaţiile posibile de tratament includ: forma extensivă de boală cu manifestări neurologice; durerea persistentă a oaselor afectate de leziunea pagetoidă; deformarea rapid progresivă a extremităţilor cu afectarea posturii şi mersului; insuficienţa cardiacă cu debit crescut; hipercalciuria cu/fără calculi renali; hipercalcemia.

1. **Terapia specifică** a bolii Paget a osului, utilizată cu scopul de a supresa activitatea suferinţei, se realizează cu *calcitonină, bifosfonaţi* şi *medicamente citotoxice.*

Calcitonina reprezintă primul agent terapeutic eficient în boala Paget a osului. Ea este un hormon polipeptidic secretat de celule parafoliculare C ale tiroidei. Ca *mecanism de acţiune*, calcitonina este un puternic inhibitor al resorbţiei osoase, acţionând direct pe osteoclaste prin intermediul unui receptor specific. Totodată, calcitonina are şi o puternică acţiune antialgică, explicată prin interferenţă cu endorfinele cerebrale. Ca *posologie*, calcitonina sintetizată după modele animale (somon, porc) sau după model uman, se indică în injecţii s.c iniţial 100 UI/zi până când apare îmbunătăţirea clinică şi biochimică, iar ulterior doza este redusă la 50-100 UI/zi la două zile sau de trei ori pe săptămână pentru perioade lungi de timp până la 2 ani. Beneficiul terapeutic al calcitoninei se observă după 2-6 săptămâni de tratament când apare acţiunea sa antialgică (scăderea durerilor osoase, ameliorarea mobilităţii), acţiunea antiresorbtivă (scăderea markerilor turnoverului osos, scăderea ratei fracturilor) manifestându-se mai tardiv. *Efectele adverse* sunt minime şi autolimitate: flash, greaţă, hipocalcemie tranzitorie. Administrarea calcitoninei sub formă de spray nazal în doze echivalente celor injectabile reprezintă o opţiune terapeutică la fel de eficientă, dar cu reacţii adverse diminuate. De menţionat este faptul că un fenomen de platou poate apărea în cursul tratamentului cu calcitonină heterologă la 25% dintre pacienţi datorită anticorpilor neutralizanţi, aceasta impunând înlocuirea ei cu varietatea de origine umană.

Bifosfonaţii, derivaţi de acid bifosfonic, sunt analogi chimici ai pirofosfatului dotaţi cu stabilitate şi rezistenţă la degradarea enzimatică. Mecanismul de acţiune al bifosfonaţilor implică următoarele: fixarea cu afinitate deosebită

pe hidroxiapatita din os cu producerea unei faze minerale rezistente; efectul celular toxic direct pe osteoclaste cu scăderea activităţii lor; inhibiţia diferenţierii precursorilor osteoclastelor în osteoclaste mature. Astfel, bifosfonaţii sunt inhibitori selectivi ai procesului de resorbţie osoasă. Contrar acţiunilor benefice, bifosfonaţii au şi o activitate inhibitoare pe mineralizarea osoasă, aceasta explicând osteomalacia indusă de tratamentele prelungite cu bifosfonaţi. Generaţiile succesive de bifosfonaţi (generaţia I, generaţia II) au vizat o creştere a eficienţei lor (scăderea resorbţiei osoase) şi o diminuare a efectelor secundare (scăderea mineralizării osoase).

Iniţial în tratamentul bolii Paget a osului s-a folosit etan-1-hidroxi-1-difosfonat sau etidronatul (Didronel+), bifosfonat de generaţia I. El se administrează per os în doză de 5-10 mg/kg/zi pe o perioadă de 6 luni cu 6 luni pauză. Aproximativ două treimi dintre pacienţii trataţi cu etidronat au prezentat o reducere a simptomelor asociată cu scăderea markerilor biochimici ai turnoverului osos. Posologia ciclică este indicată pentru diminuarea defectelor de mineralizare osoasă pe care le poate produce medicamentul administrat în doze mari pe perioade lungi de timp.

Actualmente, în tratamentul bolii Paget a osului, cel mai utilizat bifosfonat este 3-amino-1-hidroxipropiliden-1,1-bifosfonat sau pamidronatul (Aredia+), bifosfonat de generaţia II. El se absoarbe digestiv sub 10%, se leagă în proporţie mică de proteinele plasmatice (14%), dar se fixează cu afinitate mare la nivelul osului (50%). Semiviaţa biologică în os a pamidronatului este de aproximativ 300 zile. În boala Paget a osului pamidronatul se administrează în perfuzie intravenoasă pe o perioadă de 4 ore în doză de 30 mg/zi, trei zile succesiv sau 60 mg/săptămână până la o doză totală de 180-210 mg. Eficacitatea pamidronatului constă în reducerea simptomelor, reducerea markerilor turnoverului osos şi chiar producerea unui os nou lamelar care înlocuieşte osul pagetoid. Monitorizarea eficacităţii pamidronatului se face prin măsurarea rapoartelor calciu/creatinină şi hidroxiprolină/creatinină în urină, scăderea acestor rapoarte fiind de aşteptat în cursul tratamentului. Beneficiul cel mai mare al pamidronatului în boala Paget a osului este durata remisiunii care se poate prelungi până la 2 ani datorită semivieţii osoase prelungite a medicamentului. Reacţiile adverse sunt minore (febră tranzitorie, limfocitopenie, hipocalcemie şi hipofosfatemie) şi numai în cazuri izolate s-au citat reacţii adverse mai severe (trombocitopenie, uveită). În situaţia de recădere a bolii, se poate face o a doua cură de pamidronat, ea fiind la fel de eficientă ca şi prima.

Clasa bifosfonaţilor este în continuă dezvoltare, alte preparate (alendronatul, clodronatul, tiludronatul, risedronatul) având nevoie de confirmare a eficienţei lor.

Asocierea de calcitonină cu bifosfonaţi creşte eficienţa terapeutică şi reduce efectele adverse ale fiecărui drog în parte.

Medicamentele citotoxice sunt inhibitoare ale RNA-sintetazei. Ele acţionează în aceeaşi măsură pe osteoclaste şi osteoblaste, scăzându-le activitatea şi supresând turnoverul osos crescut atât prin scăderea resorbţiei osoase cât

şi a formării de os nou, anormal structurat. Dintre medicamentele citotoxice, în boala Paget a osului se utilizează mitramicina, actinomicina şi plicamicina. Indicaţiile lor sunt limitate în formele severe de boală, rezistente la tratamentul cu calcitonină şi bifosfonaţi. Efectele toxice hepatice şi renale, deşi reversibile, le limitează mult indicaţiile.

Alţi agenţi terapeutici sunt mai puţin eficace. Glucagonul stimulează producţia endogenă de calcitonină.

2. **Terapia nespecifică** utilizează antiinflamatoare nesteroidiene în vederea diminuării simptomatologiei algice: aspirina (3-4 g/zi), indometacina (75-150 mg/zi). Corticosteroizii pot diminua turnoverul osos crescut caracteristic osului pagetoid, dar dozele necesare sunt mari (100 mg/zi), putând produce după perioade lungi de timp osteoporoză.

3. **Terapia ortopedică** are indicaţii limitate şi selective în înlocuirea articulaţiei şoldului, corectarea deformării oaselor şi reducerea fracturilor.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BROWER A.C., FLEMMING D.J. – „Arthritis in Black and White" – 2nd Ed. W.B. Saunders Company Ed. 1997.

DEUXCHAISNES C.N. – Paget's disease of bone – în „Rheumatology" – Klippel, Dieppe (Ed.) – Mosby Ed. – 1994, p.39.1

EYRE D.R. – Biochemical markers of bone turnover – în „Primer on the Metabolis Bone Disease and Disorders of Mineral Metabolism" 3-rd Ed. – Favus (Ed), Lippincott-Raven Ed., 1996, p. 114.

KRANE S.M. – Paget's disease of bone – în „Primer on the Rheumatic Disease"- 10th Ed. – Schumacher, Klippel, Koopman (Ed.) Arthritis Foundation, 1993, p. 276.

LEBOFF M.S. – Metabolic bone disease – în „Textbook of Rheumatology" – 5th Ed. – Kelly, Harris, Ruddy, Sledge (Ed) – W.B. Saunders Company Ed. – 1997, p. 1563.

POPESCU E., IONESCU R. – Compendiu de reumatologie, ediţia a III-a actualizată şi adăugită, Ed. Tehnică, 1997.

CAPITOLUL XXXVIII

NEVRALGIA SCIATICĂ

Prof. Dr. ŞT. ŞUŢEANU, Dr. ANCA MOISE,
Dr. C. ROHAN

Definiţie 819
Epidemiologie 819
Etiopatogenie 819
Tablou clinic 822
Explorări paraclinice 824
Forme clinice 825
Diagnostic diferenţial 826
Tratament 826
Bibliografie selectivă 827

Definiţie. Nevralgia sciatică este o algie radiculară, care traduce suferinţa unei rădăcini a nervului sciatic şi – mult mai rar – o atingere a trunchiului nervos propriu-zis. Ea rezultă, în majoritatea cazurilor, dintr-un conflict discoradicular, consecutiv unei hernii intrarahidiene la nivelul discului intervertebral L_4L_5 sau L_5S_1.

Epidemiologie. Nevralgia sciatică este o afecţiune a cărei frecvenţă poate fi corelată cu vârsta. Astfel, ea începe în decada a II-a de viaţă şi creşte până în decada a V-a, după care descreşte. Sciatica este rară înainte de decada a II-a de vârstă.

Nevralgia sciatică ocupă 4,2% din totalul consulturilor în Marea Britanie. Ea este mai frecventă la bărbaţi decât la femei, probabil şi datorită muncilor grele pe care le efectuează aceştia.

În 1976 în SUA au fost cheltuiţi peste 5 bilioane dolari pentru diagnostic şi tratament, în timp ce scăderea productivităţii şi plăţile compensatorii au adăugat încă 14 bilioane dolari.

ETIOPATOGENIE

Principalele cauze ale lombalgiei şi nevralgiei sciatice sunt prezentate în tabelul I.

I. Cauza cea mai frecventă a nevralgiei sciatice este **alterarea degenerativă a discului intervertebral**, favorizată de eforturi fizice, traumatisme, obezitate, tulburări de statică.

TABELUL I

Etiologia lombalgiei și nevralgiei sciatice

Mecanică și/sau traumatică
1. musculatura și ligamentele paraspinale – sindromul miofascial; stresul sacroiliac
2. spondilogenică
   - artrozele articulațiilor zigo-apofizeale
   - leziunile degenerative ale discului intervertebral
   - insuficiența mecanică, congenitală sau dobândită, a ligamentelor și oaselor
     - spondilolisteza
     - stenoza spinală
     - fracturile

Metabolică
- corpi vertebrali, colaps parțial de torsiune, osteoporoză, osteomalacie, boala Paget, frecventă asocierea cu artroza
- diabet

Tumori
- tumori neurale, osteosarcom, tumori metastatice (sân, rinichi, tiroidă)
- mielom, limfom, leucemie

Boli sistemice inflamatorii
- spondilită anchilopoietică, sindrom Reiter-Fiessinger-Leroy, artropatie psoriazică, artropatie enteropatică
- hiperostoza anchilozantă diseminată

Infecții
- piogenă, fungică, tuberculoza discului și corpului vertebral, herpes zoster, abcese paraspinale

Dureri radiate, referate
- vasculare: anevrism, scleroza aortei și ramurilor sale
- tumori și inflamații ale pleurei, plămânului
- boli viscerale: colecist, pancreas, stomac, intestin, rinichi, uretere, vezică urinară, prostată, uter
- tumori și/sau inflamații pelvine și/sau retroperitoneale

Cauze neorganice
- isterie
- psihoze
- nevroză

Într-o primă etapă, la *nivelul nucleului pulpos* se pierde aspectul gelatinos, scade concentrație de proteoglicani și capacitatea de a fixa apa, se reduce volumul nucleului pulpos. În aceste condiții, presiunea exercitată asupra discului intervertebral nu se mai repartizează uniform; cu timpul, nucleul pulpos devine mai fibros, chiar se atrofiază.

La *nivelul inelului fibros* se produce alterarea structurii fibrilare și hialinizarea amorfă, fapte ce-l fac mai fragil; el se poate fisura, sau chiar rupe. Rupturile pot fi concentrice sau radiare (în „spițe de roată"); pot fi fisuri multiple (sau numai una), cel mai frecvent localizate posterior sau posterolateral.

La eforturi fizice deosebite, cu flexie importantă a coloanei vertebrale, cu sau fără ridicare de greutăți și eventual cu torsiune, aceste fisuri se

lărgesc şi este deseori posibilă angajarea unui fragment de nucleu pulpos, care se face în 2 etape:

– *protruzia discală*, adică bombarea exterioară a discului intervertebral, până la nivelul fibrelor periferice ale inelului fibros, în contact cu ligamentul longitudinal posterior (structură bogat inervată senzitiv); durerea care apare este de tip lumbago acut, fără iradiere;

– *hernia discală* a nucleului pulpos în afara inelului fibros (în caz de ruptură completă a inelului fibros). Nucleul pulpos herniat determină iritaţia unei rădăcini a sciaticului şi bolnavul, care avusese iniţial lumbago acut, are de data aceasta o durere care iradiază de-a lungul sciaticului; se produce astfel nevralgia sciatică prin conflict discoradicular.

Hernia discală localizată la nivelul discului L_4-L_5 determină nevralgia sciatică prin afectarea rădăcinii L_5 a nervului sciatic, pe când cea localizată la discul L_5-S_1 – nevralgia sciatică prin afectarea rădăcinii S_1 a nervului sciatic. Afectarea rădăcinii L4 determină nevralgia crurală.

II. **Alte suferinţe ale coloanei vertebrale lombare sau procese extravertebrale cu aceeaşi localizare** determină de asemenea dureri lombare, cu posibilă iradiere pe traiectul nervului sciatic.

A. *Cauzele vertebrale* ale sciaticii sunt cele mai frecvente, după discopatii. Ele pot fi extrem de diverse:

1. *Tulburările de statică ale coloanei lombosacrate* pot fi la originea suprasolicitării discurilor intervertebrale şi apariţiei lombalgiilor sau nevralgiei sciatice. Ele se întâlnesc în anomaliile tranziţionale lombosacrate (sacralizarea ultimei vertebre lombare, lombalizarea primei sacrate), în asimetria membrelor inferioare, scolioză, hiperlordoză lombară, spondiloză, spondilolistesis etc. Sindromul trafostatic, întâlnit la femei de peste 50 ani, supraponderale, produce o hiperlordoză lombară, care solicită articulaţiile interapofizare şi determină un contact al apofizelor spinoase.

2. *Afecţiunile inflamatorii ale coloanei vertebrale* pot debuta sau avea în evoluţia lor o sciatică secundară. Astfel de situaţii se întâlnesc în spondilita ankilozantă, spondilita enteropatică, artrita psoriazică ca şi în spondilodiscitele infecţioase (febră tifoidă, bruceloză, stafilococie, tuberculoză).

3. *Determinările vertebrale în tumori maligne* produc adesea lombalgii tenace, progresive, necalmate de repaus şi de analgezice uzuale; nevralgia sciatică se constituie progresiv, este rezistentă la tratament şi se însoţeşte de alterarea stării generale. Metastazele vertebrale au originea mai frecventă în cancerul de sân, prostată, rinichi, plămâni, tub digestiv etc. Mielomul şi limfoamele maligne pot realiza sciatici simptomatice, adesea greu de identificat sub raport etiologic.

4. *Afecţiunile metabolice ale coloanei vertebrale lombare*, de tipul osteoporozei, osteomalaciei, bolii Paget, se pot manifesta de asemenea prin lombalgii tenace şi nevralgie sciatică.

5. *Traumatismele regiunii lombare*, chiar minime, pot fi la originea unei nevralgii sciatice, apărute imediat sau la distanţă de traumatism. Fracturile corpilor vetebrali sau ale apofizelor transverse, sau fracturile pe os patologic sunt leziunile comune posttraumatice.

B. Lombalgiile pot avea *cauze extravertebrale*; acestea sunt de obicei dureri referate, iradiate de la organe abdomino-pelvine sau retroperitoneale, ca de ex., afecţiuni renale (litiază etc.), boli digestive (ulcer gastric şi duodenal, neoplasm pancreatic, afecţiuni colonice) sau boli ginecologice.

Factorii declanşatori ai nevralgiei sciatice prin hernie de disc sunt de obicei condiţii care suprasolicită coloana vertebrală lombară. Printre acestea mai importante sunt: a) efortul fizic, de ridicare a greutăţilor cu coloana flectată, cu sau fără torsiune; b) traumatismul; c) expunerea la frig (aşa-numita sciatică *a frigore*); d) gesturi neînsemnate – simplă aplecare, strănut. Uneori, nu pot fi identificate nici un fel de condiţii declanşatoare de sciatică.

TABLOU CLINIC

Debutul nevralgiei sciatice poate să fie *brutal*, imediat după acţiunea unui factor declanşator sau *insidios*, durerea accentuându-se progresiv, iniţial strict lombară şi apoi iradiată la fesă şi în membrul inferior.

Tulburările funcţionale. Simptomul preponderent, uneori exclusiv, îl constituie durerea. *Durerea*, situată în regiunea lombară, iradiază în membrul inferior, având un traiect ce depinde de rădăcina afectată; astfel, în sciatica L_5, durerea interesează porţiunea posterioară a fesei, faţa posteroexternă a coapsei, faţa externă a gambei, partea externă a gleznei, regiunea dorsală a piciorului, ajungând uneori până la haluce; în caz de sciatică S_1, durerea cuprinde partea posterioară a coapsei şi gambei, tendonul lui Ahile, călcâiul şi regiunea plantară. Topografia durerii nu este totdeauna aşa de completă, astfel încât nu se poate preciza rădăcina afectată numai pe baza descrierii durerii de către bolnav.

Bolnavul acuză deseori *parestezii* (amorţeli, furnicături) *în membrul inferior*, având o topografie similară cu cea a durerii; rareori, pot fi prezente tulburări sfincteriene minore.

În sciatica prin conflict discoradicular (care este situaţia cea mai frecventă) durerea se calmează prin repaus, în special prin repausul la pat, astfel încât deseori bolnavul se poate odihni în timpul nopţii. Durerea se apreciază a fi de tip mecanic; eforturile şi mişcările din timpul zilei cresc intensitatea durerii. De asemenea, tusea şi strănutul măresc intensitatea durerii, prin creşterea presiunii intradiscale şi intrarahidiene.

Semne obiective. 1) La *examenul bolnavului în picioare*, se constată o *atitudine antalgică*, mai ales în cursul sciaticii prin hernia discului L_4-L_5, trunchiul fiind înclinat către partea opusă celei dureroase; frecvent se găsesc, de asemenea, ştergerea lordozei lombare, scolioză (consecutivă poziţiei antalgice amintite) şi contractură unilaterală a musculaturii paravertebrale. *Mişcările coloanei lombare sunt extrem de dureroase*, mai ales flexia anterioară a trunchiului şi înclinarea laterală către partea dureroasă.

Mersul obişnuit de regulă nu este afectat, dar se observă dificultăţi în mersul pe vârfuri (semnul poantei, sugestiv pentru sciatica S_1) sau în mersul pe călcâie (semnul talonului, din sciatica L_5).

Mobilitatea coloanei lombare apreciată prin testul Schober şi distanţa degete-sol este mult redusă.

Testul Schober măsoară distanţa dintre 2 puncte fixate pe apofizele spinoase lombare la 10 cm unul de altul în poziţie verticală şi după flexia anterioară a coloanei; distanţa creşte cu mai puţin de 5 cm în sciatică, prin limitarea flexiei coloanei.

Distanţa degete-sol se realizează punând bolnavul să atingă pământul cu vârful degetelor (păstrând genunchii întinşi). În cazul subiectului normal această distanţă este zero, el putând să atingă solul; dacă este limitată flexia anterioară a coloanei vertebrale, distanţa degete-sol creşte, paralel cu gradul de afectare vertebrală.

2) *Examenul bolnavului în decubit dorsal* este extrem de util pentru obiectivarea afectării sciaticului. *Semnul Lasegue* se execută prin ridicarea membrului inferior, deasupra planului patului; prin această manevră se realizează o elongaţie a nervului sciatic care provoacă o durere vie în coapsă şi gambă.

Manevra Lasegue este pozitivă când ridicarea membrului inferior faţă de planul patului se face la mai puţin de 90°; când unghiul este foarte mic, ea este intens pozitivă.

Manevra Lasegue controlaterală constă în provocarea durerii la ridicarea membrului inferior sănătos.

Manevra Bragard şi testul *flepping* servesc aceluiaşi obiectiv.

Manevra Bragard înseamnă ridicarea membrului inferior, plus flexia dorsală a piciorului, până la apariţia durerii.

Testul flepping se efectuează prin extensia gambei pe coapsă, bolnavul fiind aşezat pe marginea patului, cu membrele inferioare atârnând; în caz de sciatică, această manevră provoacă o durere violentă şi răsturnarea bolnavului către spate.

3. *Examenul bolnavului în decubit ventral* poate aduce unele informaţii suplimentare. La palparea apofizelor spinoase se găseşte locul dureros şi, la 2-3 cm paravertebral, zona dureroasă în dreptul discului afectat, cu redeşteptarea durerii prin presiune (semnul soneriei).

4. *Examenul neurologic*. Studiul sensibilităţii evidenţiază hipoestezie superficială, mai ales pe faţa dorsală a piciorului şi pe faţa externă a gambei în sciatica L_5 şi în regiunea plantară a piciorului, în sciatica S_1. Forţa musculară este de obicei scăzută; ea se asociază cu hipotrofie musculară în loja posterioară a gambei în sciatica S_1 şi în loja anterioară în sciatica L_5.

Reflexele osteotendinoase pot fi normale, sau diminuate; astfel, reflexul ahilian este diminuat sau abolit în nevralgia sciatică S_1 şi nemodificat în nevralgia sciatică L_5. Reflexul rotulian este afectat în nevralgia crurală.

În cadrul examenului bolnavului cu nevralgie sciatică trebuie efectuate tuşeuri pelvine (vaginal, rectal), acestea putând depista tumori în micul bazin, responsabile de nevralgia sciatică.

EXPLORĂRI PARACLINICE

Explorările paraclinice în sciatică sunt de o mare diversitate în raport cu tipul etiologic şi lezional; sciatică discală, leziuni vertebrale metastatice, inflamatorii sau traumatice, modificări de statică vertebrală etc. Întrucât sciatica discală este cea mai frecventă, *investigaţiile paraclinice sunt centrale pe acest tip etiologic.*

Hemograma şi testele de inflamaţie sunt în limite normale. *Lichidul cefalorahidian* obţinut prin puncţie lombară este de asemenea normal, dar proteinele pot fi uşor crescute în prolapsul discal cu bloc spinal.

Examenul radiologic standard al coloanei lombare, în incidenţă de faţă şi profil, poate să nu arate modificări. De obicei se găsesc unul sau mai multe din următoarele semne radiologice: rectitudinea coloanei lombare, ştergerea lordozei fiziologice, scolioză antalgică, pensarea discului lezat (L_4-L_5 sau L_5-S_1).

Un studiu recent efectuat pe 300 cazuri de hernii de disc operate nu a confirmat modificările radiologice în 46% din cazurile de sciatică L_5-L_1 şi în 25% din cele de sciatică L_4-L_5.

Mielografia este o investigaţie preoperatorie necesară pentru a preciza sediul, tipul herniei, rădăcina nervoasă afectată şi pentru a exclude o formaţiune tumorală. Ea realizează un diagnostic concordant cu datele operatorii în 80-90% din cazuri; în herniile de disc laterale mielografia detectează numai 70-80% din cazuri. În aprox. 81% din cazurile de sciatică mielografia este normală.

Peste 2/3 din herniile de disc cu mielografie fals negativă sunt localizate în spaţiul L_5-S_1, pentru că sacul dural poate fi mai scurt sau alunecă cu 3-4 mm.

Mielografia tradiţională se efectua cu acid iodophenilundelic (Pantopaque), care este o substanţă liposolubilă. Complicaţiile sale sunt relativ frecvente şi constau în febră, cefalee, meningism, parestezii, arahnoidite acute şi cronice, hematoame epidurale, embolii pulmonare. În prezent mielografia se efectuează cu substanţe hidrosolubile (meglumine şi metrizamide). Acestea permit urmărirea rădăcinii nervului datorită solubilităţii în lichidul cefalorahidian şi vâscozităţii lor scăzute. Ele sunt mai puţin iritante, se resorb uşor şi dau reacţii secundare limitate.

Metrizamida este cel mai utilizat agent de contrast cu o acurateţe diagnostică de 95% în identificarea herniilor discale, dar este considerat epileptogen. Ionexol este cel mai nou agent hidrosolubil utilizat, cu reacţii adverse minime.

Tomografia computerizată tinde să se substituie mielografiei pentru diagnostic. Ea detectează herniile de disc în 95% din cazuri. TC are dezavantajul de a nu putea vizualiza leziunile intradurale.

Rezonanţa magnetică nucleară are posibilitatea să evidenţieze imagini multiplane, fără să utilizeze substanţe de contrast. Este metoda de elecţie pentru urmărirea bolnavilor operaţi pe coloană vertebrală şi este de primă alegere pentru diagnosticul precis al herniei de disc.

Discografia reprezintă o metodă de excepţie pentru diagnosticul herniei discale. Metoda comportă injectarea unei substanţe radioopace hidrosolubile direct în discul afectat, sub control fluoroscopic. Se observă cu mare precizie dezorganizarea structurii discului şi hernierea nucleului pulpos.

Pot fi folosite şi *alte metode diagnostice*, pentru identificarea naturii şi extensiei leziunilor vertebrale: scintigrafie osoasă, biopsie vertebrală (pentru diagnostic histopatologic sau bacteriologic), electromiogramă etc. Schema sau algoritmul de investigare paraclinică pentru fiecare bolnav poate fi astfel variată, în raport cu elementele clinice şi datele etiologice prezumate ale sciaticii.

FORME CLINICE

Sciatica prin hernie discală este cea mai frecventă formă clinică a nevralgiei sciatice.

Pentru originea discală pledează: antecedentele de traumatism al coloanei lombare, episoadele anterioare de lombalgii sau de sciatică, debutul brutal al durerii (declanşat uneori de efortul de ridicare a unei greutăţi), unele caractere particulare ale durerii (unilaterală, monoradiculară, accentuată de tuse, calmată de decubit), o evidentă inflexiune laterală antalgică, semnul „soneriei", efectul favorabil al repausului şi al tratamentului medical uzual. Sciatica discală are unele forme clinice particulare: prelungite, hiperalgice, paralizante. Identificarea lor este obligatorie, având în vedere indicaţiile speciale de tratament (chirurgical).

Sciaticele nediscale pot fi *sciatici radiculare medicale*; ele pot fi produse de tumori maligne primitive şi mai ales secundare, mielom multiplu, boală Hodgkin, spondilodiscită infecţioasă, morbul Pott, tumori benigne (neurinom), spondilolisteză, canal lombar strâmt, spondilită anchilozantă. Sciaticile radiculare nediscale, numite şi sciatici simptomatice, sunt adesea hiperalgice şi se însoţesc de tulburări neurologice obiective, paralizii, tulburări de sensibilitate.

Sciaticele tronculare, prin agresiune asupra trunchiului nervos propriu-zis, sunt adesea subdiagnosticate. Ele pot fi de origine traumatică (injectare de medicamente pe traiectul sciaticului, plagă prin glonţ, fractură de bazin sau de femur etc.) sau, mai frecvent, tumorală (tumori ale micului bazin).

Sciaticele cordonale sunt cele determinate de suferinţă medulară, prin atingerea căilor senzitive; pot fi suferinţe ale cordoanelor posterioare (cu dureri fulgurante la membrul inferior homolateral), leziuni medulare sau ale tractului spinotalamic (simptomatologie controlaterală); diagnosticul de sciatică cordonală este uşurat de existenţa altor semne de atingere medulară.

Sciaticele de alte etiologii sau cu etiologie neprecizată sunt relativ rare. Nevralgia sciatică din diabet se remarcă prin severitate şi rezistenţă terapeutică. La o mică proporţie de bolnavi nu se poate preciza etiologia sciaticii, dar şi în aceste cazuri nu se poate exclude originea sa discală.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

Nevralgia sciatică trebuie diferențiată în primul rând de un sindrom dureros al șoldului sau de o arterită a membrului inferior; un examen clinic atent și examenul radiologic permit această diferențiere.

În al doilea rând, nevralgia sciatică trebuie diferențiată de alte nevralgii ale membrelor inferioare; nevralgia crurală, nevralgia parestezică, nevralgia obturatoare; anamneza și examenul obiectiv sunt concludente.

În al treilea rând, nevralgia sciatică trebuie diferențiată de pseudosciaticile nevroticilor și simulanților.

TRATAMENT

Tratamentul nevralgiei sciatice și al lombosciatalgiilor se efectuează în raport cu severitatea simptomelor și cu natura și severitatea patologiei subiacente. Indicațiile pentru diferitele metode de tratament sunt în parte relative; cele mai multe sciatice se tratează medical și eventual prin fizioterapie. Tratamentul chirurgical este rezervat unor forme bine precizate de sciatice discale.

Tratamentul medical începe cu *repaus la pat* pe un plan dur (pat tare), într-o poziție convenabilă bolnavului, practic toată ziua. Durata relativei imobilizări este de 15-20 zile, dar ea poate fi scurtată sau prelungită în raport cu evoluția simptomelor. *Medicația analgezică sau antiinflamatoare nonsteroidiană* ameliorează durerile și fenomenele congestive. În practică se folosesc aspirină 3-4 g/zi, indometacin 75-100 mg/zi, fenilbutazonă 600-800 mg/zi, ibuprofen 600-1 200 mg/zi sau mai recent, inhibitori specifici ai cyclooxigenazei-2 (celecoxib și rofecoxib), cu efecte secundare gastrice minime.

Adăugarea de *decontracturante* (clorzoxazonă 250 mg × 3-4 ori pe zi, tolperison (Mydocalm) 50 mg × 3-4 ori pe zi). Myolastan (tetrazepam), 50 mg seara la culcare, timp de 7 zile sau aplicarea de căldură în regiunea lombară, ușurează durerile și ajută pacientului de a efectua mișcări mai ample.

În unele forme de sciatică, se încearcă reducerea prolapsului discal, prin *tracțiuni și manipulări vertebrale*, care trebuie efectuate de specialiști experimentați. La un număr de pacienți manipulările vertebrale accelerează rata ameliorărilor.

Corticoterapia sistemică, cu prednison 30-40 mg/zi, timp de 10-14 zile, poate fi utilă în formele hiperalgice de sciatică.

Pentru lombosciaticele severe sau care nu răspund în câteva zile la tratamentul standard, se efectuează *infiltrații* cu anestezice locale sau cu betamethason (Diprophos). Acestea pot fi paravertebrale – la 3 cm distanță de apofizele spinoase, epidurale – în hiatusul sacrococcigian sau în prima gaură sacrată, și mai ales peridurale. Rezultatele infiltrațiilor pot fi remarcabile.

În formele rezistente la tratament medical se poate recurge la *chimionucleoliză*; această tehnică presupune injectarea de chimiopapaină – direct în

discul prolabat identificat prin discografie; substanţa injectată hidrolizează proteoglicanii şi dizolvă o parte din nucleul pulpos.

Tratamentul chirurgical, rezervat în mod special sciaticilor discale, realizează extirparea nucleului pulpos, laminotomia sau laminectomia; prin această metodă se elimină materialul prolabat şi se decomprimă rădăcina nervoasă interesată. Rezultatele pot fi excelente, la aproximativ 80% din bolnavi.

Tratamentul chirurgical este indicat în medie la 10% din nevralgiile sciatice, reprezentate de forme clinice deosebite, caracterizate prin lipsa de răspuns la tratamentul medical corect efectuat. *Indicaţiile chirurgicale* se rezumă astfel la *sciatica hiperalgică*, rebelă la tratament medicamentos după 10-14 zile, *sciatica prelungită*, care durează mai mult de 3 luni sub tratament medicamentos, precum şi la forma *intens recidivantă*. Intervenţia chirurgicală trebuie efectuată urgent (în 24-48 ore) în sciatica *paralizantă* şi în *sciatica însoţită de tulburări sfincteriene.*

Fizioterapia şi crenoterapia sunt indicate ca tratamente de consolidare, după obţinerea unor rezultate favorabile, prin metodele medicale sau chirurgicale. Rareori în formele prelungite de sciatică se pot recomanda röentgenterapie sau chiar cură balneară, în plin puseu dureros.

Pentru consolidarea rezultatelor tratamentului au importanţă deosebită exerciţiile de gimnastică, sub control medical, practicarea înotului, alergărilor, ciclismului şi evitarea sporturilor cu mişcări bruşte.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BORENSTEIN D.G. – Low back pain – În „Rheumatology", Klippel J.H. et al (Eds), 1th Edition, Mosby, 1994.

FRYMOYER J.W. – Back pain and sciatica, *New Engl. J. Med.*, 1988, 318, 291.

JAYSON M.I.V. – Back pain, spondylosis and disc disorders, În „Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases" – Scott J.T. (Eds), 6th Edition, Churchill Livingstone, 1986.

POPESCU D. EUGEN şi colab. – Compendiu de Reumatologie, ed. 3-a, Editura Tehnică, Bucureşti, 1997.

CAPITOLUL XXXIX

REUMATISMUL ABARTICULAR

Prof. Dr. ŞT. ŞUŢEANU, Dr. ANCA MOISE, Dr. FULVIA ŞTEFĂNESCU,
Dr. CLAUDIA CIOFU

Umărul dureros (periartrita scapulo-humerală) ... 829
Examenul fizic ... 831
Forme de periatrită scapulo-humerale 832
Epicondilita ... 835
Sindromul de canal carpian ... 835
Sindromul de tunel tarsian ... 836
Tenosinovita ... 836
Entezita ... 837
Fibromialgia (Fibrozita) ... 837
Bibliografie selectivă ... 840

Sub denumirea de **reumatism abarticular** sunt reunite afecţiunile inflamatorii ale părţilor moi periarticulare (muşchi, tendoane, ligamente, burse) manifestate clinic prin durere şi redoare la nivelul zonelor interesate. Simptomatologia poate fi locală, regională sau difuză, în funcţie de localizare. Principalele forme de reumatism abarticular sunt: umărul dureros, epicondilita, tenosinovita, entezita, sindromul de canal carpian, sindromul de canal tarsian şi fibromialgia.

UMĂRUL DUREROS
(periartrita scapulo-humerală)

La nivelul umărului există 2 articulaţii: prima este articulaţia glenohumerală, cea mai mobilă articulaţie a organismului, alcătuită prin juxtapunerea suprafeţelor articulare (cavitate glenoidă şi capul humeral) reunite printr-o capsulă subţire, cilindrică şi în interiorul căreia se găseşte o membrană sinovială. Cea de a doua articulaţie a umărului are în structura sa un plan osteomuscular superficial (alcătuit din acromion şi deltoid) şi un plan musculotendinos, profund (alcătuit din tendoanele supraspinosului, subspinosului, micului rotund şi subscapularului, la care se adaugă anterior tendonul bicepsului). Există de asemenea mai multe burse, dintre care cele mai importante sunt: bursa acromiodeltoidiană şi bursa tendonului bicepsului. Oricare din structurile articulare sau periarticulare menţionate, poate fi sediul unor procese patologice inflamatorii sau degenerative.

Cauzele durerii la umăr sunt multiple şi, din raţiuni didactice, se împart în: 1. procese inflamatorii periarticulare, 2. anomalii glenohumerale, 3. anomalii regionale (tabelul I).

TABELUL I

Principalele cauze ale durerii la umăr (după Kelly, 1997)

I. *Anomalii periarticulare*
1. tendinita calotei rotatorilor (sindromul de impact)
2. tendinita calcifiantă
3. ruptura calotei rotatorilor
4. tendinita bicipitală
5. artrita acromioclaviculară

II. *Anomalii glenohumerale*
1. artritele
2. artrozele
3. osteonecroza
4. artropatia calotei
5. artrita septică
6. ruptura marginii glenoide
7. capsulita adezivă

III. *Anomalii regionale*
1. radiculopatia cervicală
2. nevrita brahială
3. sindroamele de compresie a nervilor
4. distrofia simpatică reflexă
5. artrita sternoclaviculară
6. fibrozita
7. cancerele
8. diverse: colecistopatii, traumatism splenic, abces subfrenic, infarct miocardic etc.

Caracterul şi localizarea durerii, debutul brusc sau insidios, precum şi asocierea cu un traumatism conduc clinicianul la diagnosticul corect după o anamneză detaliată. Debutul insidios al durerii de la nivelul regiunii subacromiale, durere ce se accentuează la ridicarea umărului este caracteristic tendinitei calotei rotatorilor.

Prezenţa cracmentelor la ridicarea braţului asociată cu slăbiciune musculară este sugestivă pentru ruptura calotei rotatorilor.

Caracterul de arsură şi iradierea caracteristică pe traiectul unor pachete nervoase indică existenţa unei neuropatii.

La baza suferinţelor periarticulare se află leziunile celei de-a doua articulaţii a umărului. Acestea sunt leziuni degenerative ale tendoanelor, în special ale supraspinosului şi bicepsului, caracterizate, prin necroză, care conduc la rupturi parţiale, rareori totale, precum şi la calcifieri. Procesele de uzură frecvente la persoanele ce depăşesc vârsta de 40 de ani, sunt în general latente clinic; în prezenţa anumitor factori (traumatisme, microtraumatisme, expuneri la frig) pot apare fenomene inflamatorii care declanşează simptomatologia clinică.

EXAMENUL FIZIC

Examinarea atentă, implicit neurologică, vizând în special extremităţile afectate este esenţială.

Evaluarea diferitelor grade de mişcare trebuie să includă flexia activă şi pasivă a braţului, abducţia braţului, rotaţia internă şi externă precum şi ridicarea umărului. Aceste mişcări se impun a fi efectuate din poziţia neutră a braţului precum şi cu braţul în abducţie la 90°.

Examenul neurologic trebuie să includă testarea sensibilităţii membrului superior urmărindu-se cu precădere zona inervată de nervul axilar.

La stabilirea corectă a diagnosticului ajută numeroase examene paraclinice, a căror indicaţie trebuia făcută judicios.

1. *Radiografiile* anteroposterioare sau glenohumerale cu umărul în rotaţie internă sau externă fac parte din protocolul standard al explorării.

2. *Scintigrafia* cu techneţiu 99 sau galiu ajută la diferenţierea pacienţilor cu rupturi complete ale calotei rotatorilor de cei cu artropatii. Această diferenţiere este importantă deoarece în cazul pacienţilor cu rupturi evoluţia este favorabilă, în timp ce pacienţii cu artropatii dezvoltă progresiv artrită, durere şi impotenţă funcţională importantă. Prezenţa sinovitei şi/sau a depozitelor de pirofosfat de calciu determină adesea artropatii. În acest caz scintigrama poate evidenţia creşterea fluxului sanguin asociată cu sinovita cronică.

3. *Artrografiile* cu simplu contrast, cu dublu contrast şi artrotomografia cu dublu contrast (artroDCT) sunt utile în diagnosticarea afecţiunilor de la nivelul articulaţiilor umărului. Rupturile calotei rotatorilor pot fi demonstrate prin artrografie cu simplu sau dublu contrast. Pot fi observate extensia rupturii, calitatea ţesuturilor musculare, oferindu-se astfel informaţiile necesare în vederea efectuării intervenţiei chirurgicale. Prin artroDCT se poate observa ruptura cavităţii glenoide, cu sau fără subluxaţie glenohumerală.

4. *Tomografia computerizată* combinată cu artrografia cu contrast a devenit o metodă de diagnostic a rupturii cavităţii glenoide, a leziunilor condrale şi de evidenţiere a corpilor străini intraarticulari.

5. *Ultrasonografia* permite examinarea calotei rotatorilor. Muşchii rotatori sunt vizualizaţi în două planuri: orizontal şi transversal, cu braţul în diferite poziţii, putându-se observa aponevroza distală a muşchilor şi localizările rupturilor.

6. *Artroscopia* ajută la diagnosticarea şi tratarea afecţiunilor de la nivel glenohumeral şi/sau subacromial. Se pot diagnostica leziuni intraarticulare asociate umărului dureros (sinovita glenohumerală, corpi străini intraarticulari, cartilaj articular distrus).

7. *Imagistica prin rezonanţă magnetică* (IRM) este utilă în diagnosticul rupturii totale sau parţiale a muşchilor rotatori, al tendinitei calotei rotatorilor, al sinovitei glenohumerale, identificând totodată leziunile prezente la nivelul cartilajului cavităţii glenoide. IRM face posibilă diagnosticarea precoce a leziunilor neoplazice şi osteonecrozei umăruluii.

8. *Electromiograma* şi viteza de conducere nervoasă sunt utile în diagnosticul diferenţial al durerii de cauză neurogenă (afectarea plexului brahial, cervical sau a nervilor periferici) de durerea de alte cauze.

FORME DE PERIARTRITĂ SCAPULO-HUMERALĂ

1. **Tendinita calotei rotatorilor (sindromul de impact).** Tendinita calotei rotatorilor se produce prin inflamaţia, degenerescenţa şi uzura calotei rotatorilor, ca urmare a impactului asupra marginii anterioare şi suprafeţei inferioare a treimii anterioare a acromionului, ligamentului coraco-acromial şi, ocazional, articulaţiei acromioclaviculare.

Modificările morfologice evoluează în 3 stadii:

– stadiul I edem şi hemoragie

– stadiul II fibroză şi tendinită

– stadiul III: ruptura calotei rotatorilor, ruptura bicepsului şi modificări osoase (pinteni osoşi). Frecvent se constată ruptura tendonului muşchiului supraspinos şi mai rar a muşchiului infraspinos şi a capului lung al bicepsului.

Bursita subacromială însoţeşte tendinita calotei rotatorilor.

Simptomele apar de obicei după suprasolicitare, în special la persoanele care practică tenis, înot sau activităţi care necesită ridicarea repetată a braţului.

Clinic, se manifestă prin durere localizată (de-a lungul marginii anterioare a acromionului) sau difuză (în jurul marginii anterolaterale sau posterioare a acromionului, iradiată uneori la bursă), instalată brusc sau insidios. Durerea severă apare atunci când pacientul face abducţia activă a braţului, mişcările cuprinse pe un arc de cerc între 60-120° fiind cele mai dureroase. La durere, exacerbată de mişcare, se asociază contractura musculară şi limitarea mobilităţii articulare.

Sensibilitatea la palpare este prezentă pe faţa laterală a capului humeral sub acromion.

Examenul radiologic efectuat în stadiile I şi II nu relevă modificări. În stadiul III, radiologic se constată opacităţi lineare în tendonul supraspinos, infraspinos sau subscapular şi uneori calcificare difuză în bursa subacromială.

Inflamaţia acută durează de obicei o săptămână, dar tendinita subacută a calotei rotatorilor poate persista timp de luni sau ani.

Tratamentul variază în funcţie de durata şi intensitatea durerii, precum şi de stadiile bolii.

În stadiul I se recomandă repaus fizic (dar nu imobilizarea umărului), aplicaţii locale, fie de căldură umedă, fie de gheaţă şi administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene.

În stadiul II se recomandă repaus fizic şi injecţii locale cu corticosteroizi.

Cazurile refractare la tratamentul medicamentos pot beneficia de tratament chirurgical (rezecţia ligamentului coracoacromial, bursectomia bursei subacromiale).

În stadiul III tratamentul depinde de intervalul de timp de la instalarea simptomelor şi de prezenţa sau absenţa rupturii calotei rotatorilor. Tratamentul chirurgical de elecţie este acromioplastia anterioară şi se adresează pacienţilor ale căror simptome nu cedează la tratamentul conservator instituit de cel puţin 1 an.

Tratamentul chirurgical va fi precedat de un program integrat de terapie fizică şi ocupaţională.

2. **Tendinita calcifiantă**. Tendinita calcifiantă apare după vârsta de 30 ani, mai frecvent la femei, este localizată predilect la umărul drept, dar poate apărea şi bilateral.

Caracteristica acestei anomalii este depunerea de săruri de calciu, în special de hidroxiapatită, la nivelul tendonului supraspinosului, unde se produc leziunile degenerative iniţiale. Aceste leziuni sunt cauzate de compresia tendonului supraspinosului pe porţiunea anterioară a acromionului şi de particularităţile circulaţiei sanguine locale (se produce o reducere a fluxului sanguin atunci când braţul este în abducţie).

Clinic, tendinita calcifiantă se caracterizează prin dureri, mai intense decât în cazul tendinitei calotei rotatorilor, reacţia inflamatorie fiind asemănătoare celei din gută.

Tratamentul constă în infiltraţii locale cu corticoizi, administrare de antiinflamatoare nesteroidiene.

Dacă metodele conservatoare nu dau rezultat, se poate recurge la excizia depozitelor de calciu şi la decomprimarea tendonului.

3. **Ruptura calotei rotatorilor**. Ruptura spontană a calotei rotatorilor se poate produce şi la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, lupus eritematos sistemic, osteodistrofie renală sau după corticoterapie.

Factorul declanşator îl constituie, la majoritatea pacienţilor, un traumatism, de exemplu căderea cu braţul întins în afară sau deplasarea unui obiect greu.

Clinic, se manifestă prin durere, limitarea abducţiei şi rotaţiei externe a braţului, asociate cu crepitaţii locale. În rupturile vechi, se poate asocia atrofia muşchilor supraspinos şi infraspinos.

Examenul radiologic are valoare în stadiile tardive, când se observă îngustarea spaţiului acromiohumeral, subluxaţia proximală a capului humeral şi eroziuni pe suprafaţa inferioară a acromionului. Ultrasonografia şi IRM sunt utile în stadiile iniţiale ale rupturii calotei rotatorilor; artrografia poate diferenţia rupturile totale de cele parţiale.

Tratamentul este în 90% din cazuri conservator, constând în repaus, analgetice antiinflamatoare şi fizioterapie. Este important să se restabilească funcţionalitatea umărului cât mai repede posibil pentru a preveni apariţia capsulei adezive.

Infiltraţia cu corticoizi în bursa subacromială determină o marcată ameliorare a simptomelor.

În cazurile în care nu se obţine răspuns la tratamentul conservator, se ia în discuţie tratamentul chirurgical (acromioplastie anterioară cu reconstrucţia calotei rotatorilor).

4. **Tendinita bicipitală**. Capătul lung al bicepsului este o structură intracapsulară şi extrasinovială. El trece prin şanţul bicipital şi pe deasupra capului humeral şi se inseră pe marginea superioară a glenoidei, având rolul unui ligament accesor, care permite deplasarea în sus şi în afară a capului humeral.

Tendinita bicipitală se produce datorită frecării capului lung al bicepsului la trecerea prin şanţul intertubercular, rezultatul fiind inflamaţia tendonului.

Clinic, se manifestă prin durere în regiunea anterioară a umărului, care poate iradia de-a lungul braţului până la antebraţ şi prin limitarea abducţiei sau a rotaţiei externe. Şanţul bicipital este foarte dureros la palpare. Durerea poate fi provocată în şanţul bicipital, când examinatorul se opune supinaţiei antebraţului pronat cu cotul la 90° (semnul Yergason).

Examenul radiologic al umărului nu detectează modificări, dar în anumite incidenţe se pot evidenţia neregularităţi şi osteofite la nivelul tuberozităţilor.

Tratamentul este conservator şi constă în repaus, administrare de analgetice, antiinflamatoare nesteroidiene şi injecţii locale cu corticosteroizi.

Ruptura acută a tendonului se poate produce în eforturile fizice intense şi este cel mai adesea dureroasă. La pacienţii tineri se impune intervenţia chirurgicală reparatorie. Ruptura tendonului la vârstnici poate fi nedureroasă şi se recunoaşte prin prezenţa tumefacţiei persistente a bicepsului (muşchiul „Popeye") produsă de retracţia capului lung. În aceste situaţii nu este necesară intervenţia chirurgicală.

5. **Capsulita adezivă** (umărul îngheţat). Este entitatea caracterizată prin durere şi redoare, cu limitarea amplitudinii mişcărilor, survenite în absenţa oricăror anomalii anterioare. Afecţiunea poate fi urmarea unor traumatisme sau a altor suferinţe (infarct miocardic, tuberculoză pulmonară, tumori pulmonare apicale, diabet zaharat, sindroame ale coloanei cervicale). S-a semnalat asocierea umărului îngheţat cu HLA B27. De asemenea, capsulita adezivă poate fi urmarea tendinitei calcifiante a calotei rotatorilor sau entezitei glenohumerale.

Imobilizarea prelungită a umărului contribuie la apariţia capsulitei adezive. Distrofia simpatică reflexă este considerată a fi un factor patogenic. Capsula umărului este îngoşată printr-un infiltrat inflamator cronic şi fibroză.

Boala, mai frecventă la femei după decada a 5-a de vârstă, evoluează clinic în 3 faze: 1. durere şi redoare, instalate insidios şi care cresc progresiv în intensitate (durata de 2-9 luni); 2. Durere mai puţin severă, dar redoare marcată – umăr îngheţat propriu-zis (evoluţie 4-12 luni); 3. Ameliorarea durerii şi revenirea gradată a mişcărilor (între 5-26 luni). În general, majoritatea bolnavilor sunt semnificativ amelioraţi după 12 luni de la debut.

Durerea spontană este importantă şi poate perturba somnul. Umărul este dureros la palpare, iar mişcările active şi pasive sunt limitate.

Examenul radiologic arată osteopenie localizată a umărului. Artrografia evidenţiază scăderea marcată a volumului substanţei de contrast şi contractarea capsulei articulare, cu dispariţia pungii axilare, a tecii tendonului bicepsului şi a bursei subcapsulare. Metoda este utilă pentru diferenţierea capsulei adezive de alte suferinţe dureroase ale umărului.

Mobilizarea precoce a umărului în orice suferinţă dureroasă sau boală cronică previne instalarea capsulitei adezive.

Mijloacele terapeutice sunt medicaţia analgetică antiinflamatoare, infiltraţiile cu corticoizi, fizio- şi kinetoterapia.

În cazurile rebele la tratamente convenţionale se pot face manipulări ale umărului, sub anestezie generală. Odată boala instalată, tratamentul are un efect slab asupra evoluţiei naturale a bolii.

EPICONDILITA

Epicondilita este o inflamaţie tendinoasă sau periostală la nivelul inserţiei muşchilor epicondilieni.

Ea apare ca urmare a unor traumatisme, mai ales a unor microtraumatisme sau a surmenajului articular la nivelul cotului. Cea mai bine cunoscută este epicondilita ce apare la jucătorii de tenis (aşa-zisul „tennis elbow"). Uneori epicondilita este asociată unei cervicartroze.

Clinic, se manifestă prin durere pe partea externă a cotului, iradiată pe faţa externă a antebraţului, durerea se intensifică prin mişcările de extensie şi de supinaţie ale antebraţului; de regulă, mobilitatea cotului nu este afectată.

La examenul obiectiv, presiunea pe epicondil determină o durere puternică.

Examenul radiologic, evidenţiază uneori o calcifiere intratendinoasă sau un osteofit.

Tratamentul epicondilitei constă în repaus al cotului şi infiltraţii locale cu xilina şi corticoizi. Uneori este necesar un tratament oral cu antiinflamatoare nesteroidiene.

SINDROMUL DE CANAL CARPIAN

Apare ca rezultat al compresiei nervului median la nivelul canalului carpian şi se traduce clinic prin parestezii şi dureri la primele 3 degete de la mână, accentuate noaptea. Cauzele sunt numeroase. Tenosinovita tendoanelor flexorilor degetelor, edemele premenstruale sau cele din timpul sarcinii pot da compresia nervului median. Alte cauze sunt: traumatismele, poliartrita reumatoidă, amiloidoza, acromegalia, mixedemul, diabetul, boala Raynaud. Simptomatologia este exacerbată de activităţi care necesită flexia repetată, pronaţia şi supinaţia pumnului (croitori, conducători de vehicule, operatori de computere, casieri).

La **examenul clinic** se constată tulburări de sensibilitate în teritoriul nervului median, atrofia muşchilor tenari, manifestată prin deficit de abducţie, opoziţie şi flexie a policelui şi tumefacţie dureroasă pe faţa volară a pumnului. La examenul fizic paresteziile şi durerea la nivelul degetelor pot fi reproduse prin percuţia feţei volare a pumnului (semnul Tinel) sau prin flexia completă a mâinii pe antebraţ timp de un minut. Studiul conducerii nervoase a nervului median arată creşterea latenţei de-a lungul pumnului, confirmând diagnosticul.

Tratamentul pacientului, care prezintă simptome senzitive sau anomalii minore de conducere nervoasă, constă în purtarea unei atele la nivelul pumnului, mai ales noaptea. Frecvent sunt necesare administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene şi injecţii locale cu corticoizi. Dacă simptomele persistă şi sunt prezente modificări motorii se indică decomprimarea chirurgicală a canalului carpian cu eliberarea ligamentului transvers carpian.

SINDROMUL DE TUNEL TARSIAN

Este o neuropatie de compresie a nervului tibial posterior la nivelul maleolei mediale (gleznei).

Cauza cea mai frecventă este un traumatism al regiunii, dar sindromul se poate întâlni în poliartrita reumatoidă şi alte afecţiuni articulare.

Se manifestă prin durere şi parestezii plantare şi în degete, reproduse de presiunea la nivelul maleolei mediale şi prin durere la poziţia în valg a călcâiului. Simptomatologia apare predominant în timpul nopţii şi după ortostatism, putând fi ameliorată prin mişcări ale piciorului sau ale gleznei. La examenul fizic se poate evidenţia lipsa de sensibilitate la nivelul feţei plantare a piciorului. Simptomele pot fi reproduse prin percuţia la nivelul retinaculului flexorilor (semnul Tinel) sau prin aplicarea unei presiuni ferme în această zonă. Diagnosticul este confirmat prin studiul conducerii nervoase care arată prelungirea latenţei la nivelul tunelului tarsian.

Tratamentul constă în administrarea de antiinflamatoare nesteroidiene şi injecţii locale cu steroizi. Uneori se recomandă decompresia chirurgicală a zonei.

TENOSINOVITA

Tenosinovita este inflamaţia tecilor sinoviale care acoperă tendoanele muşchilor. Ea poate avea numeroase cauze, între care traumatismele, poliartrita reumatoidă, guta, artrita gonococică sunt cele mai frecvente.

Tenosinovitele pot avea localizări variabile. Durerea şi limitarea mişcărilor, manifestările clinice principale au particularităţi în funcţie de localizarea leziunilor.

Tenosinovita stenozantă a *abductor pollicis longus* şi *extensor pollicis brevis* la nivelul stiloidei radiale se cunoaşte sub numele de boala De Quervain. Se manifestă prin durere intensă în regiunea stiloidei radiale şi

scăderea forţei musculare. La manevra de deviere ulnară a mâinii cu policele reflectat în palmă durerea este foarte intensă (cu dificultatea de a ţine obiecte în mână).

Imobilizarea în atele şi corticoterapia locală sunt modalităţile terapeutice cele mai folosite; rareori se pune problema tratamentului chirurgical.

ENTEZITA

Entezita este inflamaţia entezei, adică a locului unde ligamentele şi tendoanele se inseră pe os. Entezita constituie caracteristica principală a grupului de reumatisme inflamatoare numite spondilatrite seronegative. În aceste cazuri entezitele sunt localizate de predilecţie la nivelul articulaţiilor sacroiliace, călcâiului şi coloanei vertebrale. Constituirea lor este corelată cu apartenenţa la antigenul de histocompatibilitate HLA-B27.

Clinic se manifestă prin dureri de intensitate diferită, cu localizare variabilă. Talalgia (dureri la nivelul inserţiei calcaneene a tendonului lui Ahile) este o formă specifică de entezită care apare în cursul spondilitei anchilozante, uneori precedând afectarea axială şi permiţând un diagnostic precoce al bolii.

Radiologic se poate evidenţia o reacţie a periostului sau calcificări tendinoase.

Tratamentul constă în antiinflamatoare nesteroidiene de tipul indometacinului, fenilbutazonei, naproxenului.

FIBROMIALGIA

Fibromialgia (fibrozita sau fibromiozita) este o afecţiune reumatismală nearticulară caracterizată prin durere cronică difuză, sensibilitate şi redoare a muşchilor, dureri la nivelul zonelor de inserţie tendinoasă şi a părţilor moi adiacente.

Ca suferinţă primară este considerată a fi cea mai frecventă afecţiune întâlnită de reumatolog.

Fibromialgia poate apărea în asociere cu alte boli reumatice: la 25% din bolnavii cu poliartrita reumatoidă; la 30% din bolnavii cu LES şi la 50% din bolnavii cu sindrom Sjögren. Astfel de suferinţe pot fi intâlnite şi în boli în a căror etiologie sunt incluşi factori de stres: colita ulceroasă, colonul iritabil, migrena, hipertensiunea arterială etc.

Fibromialgia se prezintă sub două forme: *generalizată* şi *localizată* (sindrom miofascial).

Din punctul de vedere **clinic** durerea şi redoarea au distribuţie generalizată în ţesuturile profunde, sunt agravate de oboseală, tensiune psihică, efort excesiv, imobilizare sau frig şi se ameliorează la căldură, după masaj, activitate uşoară. În vacanţe se înregistrează atenuări semnificative ale suferinţelor.

Durerea este de regulă difuză dar poate predomina în regiunea cervicală, a toracelui superior, lombară, la nivelul umerilor, şoldurilor, genunchilor, a coatelor şi mâinilor.

Fibromialgia apare de obicei în plină stare de sănătate, mai frecvent la femei, la persoanele cu probleme psihologice, depresive, anxioase. 20% din pacienţii cu fibromialgie au depresii majore şi la aproape 50% se notează episoade depresive în antecedente.

Prin definiţie toţi pacienţii cu fibromialgie relatează durere musculoscheletală difuză şi multiple puncte sensibile la palpare. Cei mai mulţi pacienţi acuză simptome tipice: oboseală, redoare musculară, tulburări ale somnului (cu intensificarea durerii şi a redorii la trezire), durere după efort. Un procent mai mic au simptome asociate cum sunt: scăderea memoriei, cefalee, fenomen Raynaud, vertij, retenţie de lichide, gambe neliniştite, parestezii, iritaţia vezicii urinare.

La examenul obiectiv se constată că mişcările active sunt ample, dar acestea sunt însoţite de grimase ale feţei; la mişcările pasive se remarcă o rezistenţă plastică variabilă care poate fi învinsă prin persuasiune.

Examinatorul poate decela multiple puncte sensibile (*trigger points*). S-au descris peste 50 de astfel de puncte a căror palpare produce durere instantanee, pe o arie extinsă şi crisparea bruscă a subiectului examinat. Aceste puncte sunt situate în ţesuturi diferite: muşchi, os, ţesut fibros, grăsime subcutanată.

Colegiul American de Reumatologie a propus, în 1990, pentru stabilirea diagnosticului de fibromialgie identificarea prin presiune tegumentară a 9 puncte pereche de maximă sensibilitate:

- inserţia muşchilor nucali pe occiput
- spaţiile intervertebrale C5-C6-C7
- marginea superioară a muşchiului trapez (în porţiunea mijlocie)
- inserţiile musculare pe marginea superioară a scapulei
- al doilea spaţiu intercostal la 3 cm lateral de stern
- epicondilul lateral al cotului
- cadranul supero-extern al muşchilor fesieri
- marele trohanter
- grosimea medială a genunchiului

Existenţa a 11 (din cele 9 perechi) sau mai multe puncte sensibile, asociată cu un istoric de durere difuză musculoscheletală reprezintă elementele caracteristice ale sindromului fibromialgic.

Fiziopatologie. În patologia fibromialgiei sunt implicate 4 categorii de elemente: 1. factori locali; 2. fenomene reflexe asociate cu durerea musculoscheletală cronică profundă; 3. factori psihogeni; 4. tulburări de somn.

Durerea cronică şi stresul asociat conduc, în timp, la modificări ce afectează psihicul, sistemul neuroendocrin, semnul şi comportamentul bolnavilor.

Investigaţiile multiple, efectuate pe biopsii musculare, EMG, analizele enzimatice, spectroscopia în RMN, nu relevă existenţa unui defect global al musculaturii scheletice.

Biopsia din muşchiul trapez la bolnavii cu fibromialgie evidenţiază modificări cantitative ale fosfaţilor înalt macroenergetici (nivele crescute). S-a emis ipoteza în microleziunile focale musculare apar ca rezultat al dezorganizării fluxului capilar şi al eliberării consecutive a moleculelor algezice (substanţa P, bradikinina, ionii de potasiu, prostaglandine) care sensibilizează nociceptorii periferici (terminaţiile nervoase libere) la stimuli care anterior au fost inocui.

Bolnavii cu fibromialgie descriu tipic un debut întârziat al durerii musculare după efortul fizic. Ca atare s-a formulat ipoteza ca microleziunile focale ar putea fi rezultatul microtraumelor musculare produse în cursul eforturilor fizice.

Studiile EMG au arătat că muşchii bolnavilor cu fibromialgie supuşi unor eforturi musculare repetate manifestă activitate EMG crescută în timpul perioadei de relaxare, când în mod normal nu există activitate electromiografică.

Pacienţii cu fibromialgie severă au un prag redus al durerii (allodinie), răspunsuri crescute la stimuli dureroşi (hiperalgie) şi persistenţa durerii după stimularea nociceptorilor. Se consideră că scăderea nivelului serotoninei în SNC are un rol determinant în apariţia acestor fenomene.

Experimentele pe animale au demonstrat că durerea patologică apare ca rezultat al modificărilor celulare şi moleculare care se soldează cu creşterea ratei transcripţiei genelor codificatoare ale neurotransmiţătorilor algezici. Nivelul crescut al substanţei P în LCR al pacienţilor cu fibromialgie poate fi un exemplu al producţiei crescute de neurotransmiţători.

Studiile EEG au evidenţiat la pacienţii cu fibromialgie anomalii ale somnului nonREM (*non-rapid eye-movements*) traduse prin apariţia undelor normale gamma. La 50% dintre pacienţi durata semnului REM este redusă (scăderea perioadei somnului REM compromite memoria de scurtă durată la voluntarii sănătoşi).

Diagnosticul pozitiv. Se bazează pe existenţa durerilor abarticulare cu modificări minime ale părţilor moi.

Pentru susţinerea diagnosticului pozitiv au fost propuse 5 criterii:

1. Durere generalizată cu durata de peste 3 luni
2. Prezenţa a cel puţin 11 puncte sensibile la palpare digitală cu o forţă de cel puţin 4 kg
3. Sensibilitatea pliului cutanat în regiunea scapulară superioară
4. Tulburări ale somnului, cu oboseală matinală şi redoare
5. Valori normale ale constantelor sanguine (hemograma, VSH, proteine serice, enzime de origine musculară) şi teste imunologice normale

Diagnosticul diferenţial se face excluzând sindroamele şi bolile reumatice definite, bolile metabolice, infecţioase, afecţiunile neurologice.

Tratament. Ameliorarea simptomelor se poate obţine prin mai multe mijloace. De importanţă majoră este câştigarea încrederii bolnavului şi asigurarea acestuia că suferinţa sa este una benignă.

Durerea musculoscheletală şi oboseala cronică sunt puternic condiţionate de inactivitate. Toţi pacienţii cu fibromialgie trebuie să efectueze un program zilnic de gimnastică medicală, elongaţii musculare, eventual gimnastică aerobică de 3-4 ori/săpt. (cu durata de max. 30 min/şedinţă). Exerciţiile fizice trebuie să facă parte din modul de viaţă al pacientului. Un asemenea program poate ameliora semnificativ simptomatologia dureroasă în 3-6 luni.

Utile sunt şi aplicaţiile locale de căldură, precum şi masajul uşor.

Pentru favorizarea somnului se prescriu antidepresive triciclcice în doză unică seara la culcare (Amitriptilina 10-25 mg). Pacienţii care nu tolerează antidepresivele triciclice pot beneficia de benzodiazepine: alprazolam, diazepam.

Levodopa, carbidopa sau clonazepam pot fi administrate pacienţilor cu sindromul gambelor neliniştite sau cu mioclonus nocturn.

Pot fi utile AINS şi infiltraţii cu xilina 1% 1-2 ml, singure sau asociate cu acetat de hidrocrotizon 40 mg efectuate în punctele dureroase.

Evoluţia este în general favorabilă, fără complicaţii, iar prognosticul este de asemenea favorabil. 25% dintre bolnavii cărora li se administrează un tratament adecvat se vindecă sau se ameliorează în câteva săptămâni. Peste 50% dintre bolnavi se recuperează în 6-12 luni. Condiţiile socio-economice şi profesionale defavorabile pot prelungi sau permanentiza suferinţele.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

KELLEY W.N., HARRIS JR. E.D., RUDDY S., SLEDGE C.B. - Textbook of Rheumatology, 1- W.B. Saunders Company, 1997.

POPESCU D.E., IONESCU R. - Compendiu de reumatologie, Editura Tehnică, 1998.

ŞUŢEANU ŞT., MOISE A. - În Gherasim L. (Red.) Medicina internă, vol. I, Editura Medicală, 1995.

CAPITOLUL XL

ALGONEURODISTROFIILE
(Distrofiile simpatice reflexe)

Prof. dr. **ŞT. ŞUŢEANU**, dr. **POMPILIA OANCEA**, dr. **B.M. JANTEŞ**

Definiţie 841
Epidemiologie 841
Etiologie 842
Fiziopatologie 842
Tablou clinic 843
Explorare paraclinică 843
Diagnostic 844
Evoluţie 845
Tratament 845
Bibliografie selectivă 846

Definiţie. Algoneurodistrofia (AND) este un sindrom dureros rezultat al perturbării localizate a microcirculaţiei, datorită unei dereglări temporare a inervaţiei neurovegetative în teritoriul corespunzător. Durerea este persistentă, difuză, la nivelul unei extremităţi şi de obicei se asociază cu tulburări vasomotorii şi trofice precum şi cu limitarea mobilităţii, până la imobilizare totală.

Sindromul algoneurodistrofic este întâlnit sub mai multe denumiri: distrofie simpatică reflexă, cauzalgie, sindrom umăr-mână, algodistrofie, atrofie acută a osului, osteoporoză dureroasă posttraumatică, atrofie inflamatorie acută Südeck, osteoporoză tranzitorie etc. Toate aceste denumiri încearcă să definească diferite tablouri patologice caracterizate prin alterări asociate ale osului şi părţilor moi, la baza cărora se găseşte o tulburare funcţională neurocirculatorie complexă.

În ultimul timp, acest sindrom este întâlnit şi sub numele de sindrom dureros regional complex (CRPS) tip I.

Epidemiologie. Datorită nerecunoaşterii unanime a unor criterii de diagnostic, nu există informaţii precise asupra incidenţei şi prevalenţei acestei condiţii patologice. Au fost raportate 2-4% cazuri dintre răniţii din cel de al doilea război mondial, 1,5% cazuri la cei din războiul din Vietnam, 7-35% la cei ce au suferit o fractură Pouteau-Colles, 5-20% la cei cu ischemie miocardică şi 12-20% la pacienţii cu hemiplegie.

Toate categoriile de vârstă pot fi afectate, dar cele mai frecvente cazuri se întâlnesc la vârste cuprinse între 40-60 ani. La copii există o predominanţă feminină, în timp ce la adulţi repartiţia pe sexe este aproximativ egală.

ETIOLOGIE

Algoneurodistrofia este o *afecţiune în general secundară*, în strânsă legătură cu o suferinţă tisulară, declanşată de diverşi factori (rareori o cauză unică) ce acţionează pe un teren particular (fenotip Südeck), reprezentând subiecţi anxioşi cu labilitate psiho-emoţională, cu un răspuns la durere legat de un anumit substrat endocrin (hipotiroidie, climax etc.). La copil este incriminat conflictul parental cu hiperprotecţie. Principalele grupe de cauze declanşante sunt: traumatismele, intervenţiile chirurgicale, afecţiunile sistemului nervos, cauze regionale şi cauze generale.

Agresiunea tisulară fizică reprezentată de traumatisme şi intervenţii chirurgicale pot declanşa algoneurodistrofia. Cele mai frecvente cauze sunt: entorsele, fracturile, traumatismele directe sau indirecte, aparatul gipsat, kineziterapia forţată.

Afecţiunile sistemului nervos incriminate în etiologie, sunt localizate atât la nivelul sistemului nervos central cât şi periferic. Astfel, la nivelul sistemului nervos central cauzele pot fi tumori cerebrale, hemoragii sau intervenţii chirurgicale. Dintre factorii etiologici localizaţi la nivelul sistemului nervos periferic sunt leziunile nervoase şi mai ales zona Zoster.

Dintre cauzele regionale sunt de semnalat ca factori declanşatori ai algoneurodistrofiei membrului superior: *cardiopatia ischemică cronică*, infarctul miocardic, cancerul bronhopulmonar sau pleural.

Algoneurodistrofia membrului inferior poate fi determinată de tumori abdominale sau pelvine, sarcină, naştere.

Dintre *cauzele generale* amintim tratamentele cu barbiturice, tuberculostatice şi terenul predispozant manifestat prin instabilitate neurovegetativă, hiperemotivitate şi anxietate. În 1/4 din cazuri etiologia nu poate fi evidenţiată.

FIZIOPATOLOGIE

La nivelul zonei afectate se observă o vasodilataţie capilară însoţită de încetinirea fluxului sanguin şi stază capilară care determină edem tisular. Aceste modificări sunt explicate prin *tulburări în reglarea microcirculaţiei*, care este dependentă de sistemul nervos vegetativ simpatic. Stimularea excesivă şi prelungită a simpaticului este urmată de vasoconstricţie intensă şi durabilă care determină o hiperplazie progresivă, importantă, a musculaturii arteriolare, încetineşte circulaţia capilară, realizează stază urmată de desaturarea tisulară în oxigen. Vasodilataţia capilară se asociază cu o permeabilitate capilară anormală care ar putea fi explicată prin creşterea presiunii parţiale a CO_2 şi a ionilor de K în ţesuturi. În plus scăderea pH şi creşterea ionilor de K este cauză de durere, care le rândul ei poate să reprezinte un stimul pentru sistemul nervos simpatic, realizând un cerc vicios.

Morfopatologie. La nivelul sinovialei se evidenţiază *edem şi intensă hipervascularizaţie arteriocapilară.* După două-trei luni de evoluţie apare

hiperplazia musculară a peretelui arteriolelor, care este caracteristică algoneurodistrofiei. Infiltratul inflamator în cele mai multe cazuri lipseşte. Studiul ţesutului osos în primele săptămâni de evoluţie evidenţiază o *activitate de regenerare osoasă discretă*, o importantă vasodilataţie a capilarelor şi sinusurilor venoase, îngroşarea peretelui arteriolar şi dispariţia măduvei osoase. În evoluţie se observă o creştere netă a semnelor de remaniere osoasă, demonstrată prin osteoclaste numeroase, osteoblaste active şi o neoosteogeneză importantă.

TABLOU CLINIC

Sunt cunoscute trei stadii (faze) ale sindromului: în *faza iniţială* (stadiul I), numită *„pseudoinflamatorie"*, tabloul clinic este dominat de durere, instalată brusc sau progresiv la nivelul articulaţiei afectate, cu exacerbări la mobilizare sau spontan în cursul nopţii (durere mecanică, inflamatorie sau cu caracter mixt). Durerea este localizată, este intensă şi durabilă, în special periarticular, senzaţia dureroasă are caracter de arsură.

Regiunea afectată este variabil edemaţiată, are tegumentele hiperemice şi mai calde. Tulburările vasomotorii locale sunt evidente, mai ales sub forma hipersudoraţiei. Mişcările în articulaţiile vecine au o amplitudine redusă, în special din cauza durerii şi contracturii reflexe.

Regiunile cel mai frecvent afectate sunt mâna, pumnul, umărul, picioarele şi genunchiul. Se pot întâlni însă forme plurifocale, cu interesarea simultană a două sau mai multe regiuni, ca de ex. sindromul umăr-mână uni- sau bilateral, sindromul umăr-mână bilateral asociat cu afectarea celor doi genunchi.

Stadiul II poate dura 3-6 luni şi se intrică iniţial cu primul. Se manifestă prin atrofia ţesutului subcutanat, atrofie musculară, îngroşarea capsulei articulare, deformarea în flexie a falangelor precum şi indurarea pielii (aspect asemănător cu sclerodermia). În acest stadiu există un grad marcat de osteopenie.

Stadiul III este caracterizat prin modificări trofice şi retracţie tegumentară precum şi modificări radiologice evidente (demineralizare severă). Aspectul clinic poate varia în funcţie de sediul leziunilor. Redoarea articulară secundară retracţiei capsulo-ligamentare este evidentă la nivelul mâinii şi poate fi responsabilă, în formele severe, de instalarea „mâinii în gheară". Uneori se adaugă distrofia unghiilor, hipertricoză sau alopecie localizată.

În acest stadiu, durerea spontană poate să dispară sau să devină minimă, nefiind provocată de mişcările articulare cu amplitudine maximă. La nivelul umărului, aspectul clinic este cel de capsulită retractilă responsabilă de aşa-numitul „umăr înghţat" *(frozen shoulder)*.

EXPLORARE PARACLINICĂ

Radiografia standard. Modificările tipice radiografice apar după câteva săptămâni sau luni şi constituie un important dar nespecific argument în

favoarea diagnosticului. În majoritatea cazurilor la copii, aspectul radiografic este normal. La adult se constată o demineralizare osoasă a regiunii afectate; demineralizarea este iniţial omogenă dar ulterior (stadiul III) ea devine neomogen („pătat") caracteristic sindromului. Pentru ca demineralizarea incipientă să fie corect identificată, trebuie ca radiografia să fie efectuată la ambele articulaţii simetrice pentru a se putea face comparaţia.

Scintigrama osoasă evidenţiază precoce hiperfixare intensă. Aceasta nu este specifică şi traduce intensitatea remanierii osoase, dar coroborată cu datele clinice poate reprezenta un argument pentru diagnostic. Hiperfixarea osoasă durează câteva luni (8-18), apoi descreşte progresiv. Scintigrama osoasă este utilă pentru diagnosticul precoce, dar şi pentru aprecierea evoluţiei şi eficacităţii tratamentului.

Sindromul biologic inflamator este absent. În cazurile atipice se pot completa investigaţiile.

Examenul lichidului articular nu arată aspect inflamator.

Biopsia sinovială evidenţiază modificări nespecifice (hipervascularizaţie cu integritatea peretelui vascular, uneori cu aspect pseudoangiomatos, absenţa infiltratului celular inflamator şi prezenţa fibrozei în straturile sinoviale profunde).

Rezonanţa magnetică nucleară are valoare în stadiile precoce, în primele săptămâni de boală.

Densitometria osoasă permite aprecierea gradului de pierdere osoasă.

Tomodensitometria arată precoce îngroşarea sinovialei, prezenţa, rareori, a epanşamentului articular, rarefacţie osoasă.

Importanţa tulburărilor vasomotoare în algodistrofie justifică *explorarea vasculară*. Dintre acestea capilaroscopia periunghealǎ permite studierea microcirculaţiei. Termografia înregistrează modificările temperaturii cutanate în suprafaţă şi intensitate.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul pozitiv. În faza „caldă" pseudoinflamatorie diagnosticul se pune pe hipertermie locală, hiperemie, tumefierea şi impotenţa funcţională (determinată de durere accentuată), absenţa sindromului biologic inflamator, hiperfixaţie scintigrafică precoce, urmată de imagine radiologică de osteoporoză localizată.

A doua fază „rece" se caracterizează prin tulburări de troficitate tisulară şi scleroză care se instalează progresiv.

Diagnosticul diferenţial. În formele atipice, algoneurodistrofia poate fi confundată cu artritele infecţioase, inflamatorii sau microcristaline, fracturile de stres sau osteonecrozele (formele unifocale), sclerodermia, boala Dupuytren (stadiile avansate), edemul limfatic, flebotromboza, ischemia arterială, reacţiile inflamatorii perilezionale (fracturi), infecţii ale tendoanelor şi fasciilor.

EVOLUŢIE

De obicei este favorabilă către vindecare, prin regresia completă a tulburărilor trofice. Vindecarea apare de regulă în localizarea la umăr, şold şi genunchi. Pot persista sechele trofice, mai ales în localizările distale la nivelul piciorului, pumnului şi mâinii, motiv pentru care este bine ca tratamentul să fie cât mai precoce pentru a împiedica constituirea lor. Durata evoluţiei este variabilă după localizare, mai scurtă pentru şold şi mai lungă pentru picior şi mână. Durata evoluţiei depinde de etiologie, de intensitatea tulburărilor şi este de regulă de ordinul lunilor.

TRATAMENT

Tratamentul preventiv. *Tratamentul cardiopatiei ischemice* şi în special al infarctului miocardic acut reduce incidenţa algoneurodistrofiilor mâinii şi umerilor de etiologie cardiovasculară.

Evitarea tratamentului cu barbiturice, mai ales la persoanele care fac tratament cu tuberculostatice, determină reducerea algoneurodistrofiilor.

O atenţie deosebită trebuie acordată cauzelor ortopedice ale algoneurodistrofiilor. Astfel, aparatul gipsat nu trebuie să fie prea strâns şi este necesar să menţină articulaţia în poziţie funcţională.

Kineziterapia trebuie să fie precoce dar blândă şi întotdeauna până la pragul durerii.

Tratamentul curativ. Obiectivele urmărite sunt: controlul durerii, reducerea stazei vasculare, prevenirea instalării contracturii musculare şi retracţiei capsulei, reducerea anxietăţii şi depresiei pacientului.

Infiltraţia cu procaină a simpaticului a fost preconizată de Leriche şi se realizează la nivelul ganglionului stelat pentru algoneurodistrofia membrului superior. Infiltraţia simpaticului lombar pentru algoneurodistrofia membrului inferior este mai dificil de realizat. Infiltraţia se poate repeta de 2-3 ori pe săptămână timp de 2-3 săptămâni.

Xilina asociată cu un vasodilatator se poate injecta intraarterial la nivelul arterei femurale, lent în 2-3 minute, repetată de 2-3 ori pe săptămână.

Vasodilatatoarele pot fi administrate şi *per os*. Griseofulvina poate fi utilizată pentru efectul ei vasodilatator pe mica circulaţie şi pentru rolul protector în prevenirea tulburărilor trofice. Se prescrie în doză de 1,5-3 g/zi, 4-8 săptămâni. Betablocantele realizează simpatectomie chimică; se utilizează cu precădere propranololul.

Corticoterapia generală cu prednison, în doze de 20-60 mg/zi, poate fi utilizată pentru efectul benefic pe edem şi durere. Există însă riscul unei osteonecroze aseptice, ceea ce impune reţinere în administrarea acestui tratament.

Corticoterapia locală în injecţii intraarticulare dă rezultate foarte bune când algoneurodistrofia se prezintă ca o artrită la nivelul genunchilor, gleznelor şi mai ales ca o capsulită retractilă a umărului.

Calcitonina este tratamentul de elecţie al algoneurodistrofiei indiferent de forma etiologică. Ea realizează o ameliorare rapidă încă din prima săptămână de administrare, scade rapid fenomenele pseudoinflamatoare locale şi are efect analgezic şi antiosteoclastic.

Calcitonina se administrează subcutanat pentru a prelungi timpul de absorbţie tisulară, 100 u.i. la 2 zile, timp de 4 săptămâni.

Bifosfonaţii au fost de asemenea folosiţi cu rezultate promiţătoare.

Kineziterapia este utilă cu menţiunea că nu trebuie să fie prea energică. Ridicarea membrului inferior pentru drenaj vascular este des folosită. Băile calde alternate cu cele reci au efect benefic pe circulaţia periferică. *Balneoterapia* are efect favorabil. Este necesară colaborarea cu medicii ortopezi în scopul prevenirii anchilozelor în poziţii vicioase.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

JANTEŞ B.M., ŞUŢEANU ŞT. - Rev. Reumatol., 3 (1-2), 1995.
KELLY W.N., HARRIS E.D., RUDDY S., SLEDGE C.B. - Textbook of rheumatology, Fifth ed., Saunders, Philadelphia, 1997.
KLIPPEL J.H., DIEPPE P.A. - Rheumatology 2-nd ed. Mosby Int., London, 1998.
POPESCU E., IONESCU R. - Compendiu de reumatologie, Ed. Tehnică; 1997.
ŞUŢEANU ŞT. - Clinica şi tratamentul bolilor reumatice, Ed. Medicală, Bucureşti, 1983.